

Langzeituntersuchungen von aortalen
Biogefäßprothesen beim Hund
unter besonderer Berücksichtigung
der Intima - Prostazyklinsynthese

von

Klaus Grote

München 1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0086

Aus dem
Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel)
Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über
Prof. Dr. rer. nat. D. Giesecke
Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Langzeituntersuchungen von aortalen
Biogefäßprothesen beim Hund
unter besonderer Berücksichtigung
der Intima - Prostazyklinsynthese

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Klaus Grote
aus
Lüdenscheid

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. D. Giesecke

Korreferent: Prof. Dr. F. Sinowatz

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

1	Einleitung	1
2	1. Kapitel	2
3	2. Kapitel	3
4	3. Kapitel	4
5	4. Kapitel	5
6	5. Kapitel	6
7	6. Kapitel	7
8	7. Kapitel	8
9	8. Kapitel	9
10	9. Kapitel	10
11	10. Kapitel	11
12	11. Kapitel	12
13	12. Kapitel	13
14	13. Kapitel	14
15	14. Kapitel	15
16	15. Kapitel	16
17	16. Kapitel	17
18	17. Kapitel	18
19	18. Kapitel	19
20	19. Kapitel	20
21	20. Kapitel	21
22	21. Kapitel	22
23	22. Kapitel	23
24	23. Kapitel	24
25	24. Kapitel	25
26	25. Kapitel	26
27	26. Kapitel	27
28	27. Kapitel	28
29	28. Kapitel	29
30	29. Kapitel	30
31	30. Kapitel	31
32	31. Kapitel	32
33	32. Kapitel	33
34	33. Kapitel	34
35	34. Kapitel	35
36	35. Kapitel	36
37	36. Kapitel	37
38	37. Kapitel	38
39	38. Kapitel	39
40	39. Kapitel	40
41	40. Kapitel	41
42	41. Kapitel	42
43	42. Kapitel	43
44	43. Kapitel	44
45	44. Kapitel	45
46	45. Kapitel	46
47	46. Kapitel	47
48	47. Kapitel	48
49	48. Kapitel	49
50	49. Kapitel	50
51	50. Kapitel	51
52	51. Kapitel	52
53	52. Kapitel	53
54	53. Kapitel	54
55	54. Kapitel	55
56	55. Kapitel	56
57	56. Kapitel	57
58	57. Kapitel	58
59	58. Kapitel	59
60	59. Kapitel	60
61	60. Kapitel	61
62	61. Kapitel	62
63	62. Kapitel	63
64	63. Kapitel	64
65	64. Kapitel	65
66	65. Kapitel	66
67	66. Kapitel	67
68	67. Kapitel	68
69	68. Kapitel	69
70	69. Kapitel	70
71	70. Kapitel	71
72	71. Kapitel	72
73	72. Kapitel	73
74	73. Kapitel	74
75	74. Kapitel	75
76	75. Kapitel	76
77	76. Kapitel	77
78	77. Kapitel	78
79	78. Kapitel	79
80	79. Kapitel	80
81	80. Kapitel	81
82	81. Kapitel	82
83	82. Kapitel	83
84	83. Kapitel	84
85	84. Kapitel	85
86	85. Kapitel	86
87	86. Kapitel	87
88	87. Kapitel	88
89	88. Kapitel	89
90	89. Kapitel	90
91	90. Kapitel	91
92	91. Kapitel	92
93	92. Kapitel	93
94	93. Kapitel	94
95	94. Kapitel	95
96	95. Kapitel	96
97	96. Kapitel	97
98	97. Kapitel	98
99	98. Kapitel	99
100	99. Kapitel	100

Meinen Eltern und
meiner Frau Elfie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.	Einleitung 1
2.	Schrifttum 3
2.1.	Überblick über Möglichkeiten des arteriellen Gefäßersatzes 3
2.1.1.	Anforderungen an arterielles Gefäßersatzmaterial 4
2.1.2.	Autogene, allogene und alloplastische Prothesen 5
2.1.3.	Der xenogene Arterienersatz 6
2.1.3.1.	Morphologie der Arteria carotis communis 7
2.1.3.2.	Die bovine Kollagenprothese 7
2.1.3.2.1.	Herstellung von Solcograft 8
2.1.3.2.2.	Herstellung von Solcograft P 8
2.1.3.2.3.	Eigenschaften des implantierten Heterografts 9
2.2.	Prostaglandin 13
2.3.	Entwicklung der Prostanoidforschung 13
2.4.	Allgemeine Prinzipien der Prostanoidsynthese 14
2.4.1.	Eigenschaften, Metabolisierung und Wirkungen von Prostaglandin I ₂ (PGI ₂) 15
2.4.2.	Bildung von PGI ₂ in der Gefäßwand 18
2.4.3.	Verfahrensweisen zur Bestimmung von PGI ₂ 21
3.	Eigene Untersuchungen 23
3.1.	Zielsetzung der eigenen Untersuchungen 23
3.2.	Material und Methoden 23
3.2.1.	Versuchstiere 23
3.2.2.	Versuchsplan 24
3.2.3.	Versuchsvorbereitungen 26
3.2.3.1.	Anästhesie 26
3.2.3.2.	Operatives Vorgehen 27
3.2.3.3.	Nachbehandlung der operierten Hunde 27
3.2.4.	Versuchsdurchführung 28
3.2.4.1.	Angiographie 28
3.2.4.2.	Entnahme der Gefäßprothesen 29
3.2.4.3.	Biochemische Prostazyklinbestimmung 29
3.2.4.3.1.	Inkubationsvorrichtung 29
3.2.4.3.2.	Messung der Prostazyklinbiosynthese 31

	Seite
3.2.4.4.	Histologie 41
3.2.4.4.1.	Lichtmikroskopie 41
3.2.4.4.2.	Transmissionselektronenmikroskopie 41
3.2.4.4.3.	Rasterelektronenmikroskopie 42
3.2.4.5.	Rechnerische Auswertung 42
3.3.	Ergebnisse 43
3.3.1.	Fallbeschreibungen 43
3.3.1.1.	Hund Nr. 1 43
3.3.1.1.1.	Angiographie 43
3.3.1.1.2.	Biochemische Untersuchung 43
3.3.1.1.3.	Morphologische Untersuchung 45
3.3.1.2.	Hund Nr. 2 45
3.3.1.2.1.	Angiographie 45
3.3.1.2.2.	Biochemische Untersuchung 45
3.3.1.2.3.	Morphologische Untersuchung 48
3.3.1.3.	Hund Nr. 3 48
3.3.1.3.1.	Angiographie 48
3.3.1.3.2.	Biochemische Untersuchung 50
3.3.1.3.3.	Morphologische Untersuchung 52
3.3.1.4.	Hund Nr. 4 52
3.3.1.4.1.	Angiographie 52
3.3.1.4.2.	Biochemische Untersuchung 52
3.3.1.4.3.	Morphologische Untersuchung 55
3.3.1.5.	Hund Nr. 5 56
3.3.1.5.1.	Angiographie 56
3.3.1.5.2.	Biochemische Untersuchung 56
3.3.1.5.3.	Morphologische Untersuchung 58
3.3.1.6.	Hund Nr. 6 58
3.3.1.6.1.	Angiographie 60
3.3.1.6.2.	Biochemische Untersuchung 60
3.3.1.6.3.	Morphologische Untersuchung 60
3.3.1.7.	Hund Nr. 7 62
3.3.1.7.1.	Angiographie 62
3.3.1.7.2.	Biochemische Untersuchung 62
3.3.1.7.3.	Morphologische Untersuchung 65
3.3.1.8.	Hund Nr. 8 65
3.3.1.8.1.	Angiographie 71
3.3.1.8.2.	Biochemische Untersuchung 71
3.3.1.8.3.	Morphologische Untersuchung 71
3.3.1.9.	Hund Nr. 9 71
3.3.1.9.1.	Angiographie 72
3.3.1.9.2.	Biochemische Untersuchung 72
3.3.1.9.3.	Morphologische Untersuchung 72

	Seite
3.3.1.10.	Hund Nr. 10 79
3.3.1.10.1.	Angiographie 79
3.3.1.10.2.	Biochemische Untersuchung 79
3.3.1.10.3.	Morphologische Untersuchung 83
3.3.1.11.	Hund Nr. 11 83
3.3.1.11.1.	Angiographie 86
3.3.1.11.2.	Biochemische Untersuchung 86
3.3.1.11.3.	Morphologische Untersuchung 88
3.3.1.12.	Hund Nr. 12 89
3.3.1.13.	Hund Nr. 13 89
3.3.1.13.1.	Angiographie 89
3.3.1.14.	Hund Nr. 14 92
3.3.1.14.1.	Angiographie 92
3.3.1.15.	Hund Nr. 15 92
3.3.1.15.1.	Angiographie 92
3.3.2.	Gesamtübersicht der Ergebnisse 93
3.3.2.1.	Zusammenfassung der Angiographie- befunde 93
3.3.2.2.	Zusammenfassung der biochemischen Ergebnisse 94
3.3.2.3.	Zusammenfassung der morphologischen Ergebnisse 96
4.	Diskussion 98
5.	Zusammenfassung 107
6.	Summary 108
7.	Literaturverzeichnis 109
8.	Verzeichnis der Abkürzungen 125
	Danksagung 126
	Lebenslauf 127

1. Einleitung

Zahlreiche Erkrankungen des peripheren arteriellen Gefäßsystems machen es erforderlich, Arterien zu ersetzen und Arteriendefekte zu überbrücken.

Den ersten Versuch, im Tierexperiment eine Oberschenkelarterie durch Strohhalme zu ersetzen, unternimmt Vesalius im Jahre 1542 (101). Um die Jahrhundertwende tritt die Gefäßtransplantation in ihr experimentelles Stadium ein. Obwohl die autogene Venentransplantation schon 1906 durch Carrel und Guthrie (13) durchgeführt wird, erlangt dieses Verfahren erst 1949 eine wesentliche Bedeutung.

Versuche, aus gefäßfremdem aber körpereigenem Material Gefäßrohre zu bilden und diese als Arterienersatz zu verwenden, sind besonders in den Jahren 1950 bis 1960 (43, 80, 81, 102) vorgenommen worden. Als Transplantationsmaterial werden Pericard, Kutis, Fascie mit oder ohne Peritoneum verwendet.

Die allogene Gefäßtransplantation, die Überpflanzung artspezifischer aber körperfremder Gefäße, die 1908 durch Carrel (12) zum erstenmal experimentell durchgeführt wird, erlangt 1948 durch die erste von Gross et al. (38) erfolgte Operation klinische Bedeutung.

Auch xenogenes, artfremdes Material wird als Gefäßersatz von Carrel (11) 1907 experimentell geprüft. Rosenberg (77) beschreitet 1963 mit der Transplantation desantigensierter Arterien einen neuen Weg.



Die Implantation von Kunststoffgefäßen (Alloplastik) mit der Gefäßüberbrückung durch Röhren aus Silber, Elfenbein, Gummi und Glas geht in ihren Anfängen bis in das zweite Jahrzehnt dieses Jahrhunderts zurück. Erst 1951 nimmt die Verwendung von Kunststoffen, und zwar von Textilien als Gefäßersatz, einen Aufschwung. Für den klinischen Gebrauch haben sich im wesentlichen nur Dacron und Teflon durchgesetzt.

Mit dem Ziel, Schlagadern zu ersetzen, sind sehr viele unterschiedliche Wege beschritten worden.

Die Palette der industriell gefertigten Prothesen erstreckt sich heute von der porösen Dacron-Prothese bis zur biologisch autologen Nabelschnurprothese (84). Die heute noch große Anzahl der Experimente und Methoden zeigt, daß das Problem des Arterienersatzes nicht voll gelöst ist (91).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen soll es sein, die Funktion des Endothels in implantierten, offenen Kollagenprothesen, hergestellt aus der Arteria carotis communis des Kalbes⁺⁾ , zu prüfen.

Es werden klinisch gesunden Hunden diese im Bereich der Aorta abdominalis eingesetzten Prothesen nach erfolgter Angiographie entnommen, histologisch untersucht und, sofern sie durchgängig geblieben sind, wird unter der Fragestellung des funktionellen Einwachsens der Gefäßprothese die Bestimmung der Prostazyklinsynthese ihrer Endothelien vorgenommen.

⁺⁾ Solcograft P; Hersteller: Solco AG, Basel, Schweiz

2. Schrifttum

2.1. Überblick über Möglichkeiten des arteriellen Gefäßersatzes

Das Spektrum des biologischen Arterienersatzes erstreckt sich von autogenen bzw. autologen über allogenen bzw. homologen bis hin zu xenogenen bzw. heterologen Transplantaten. Als nichtbiologische Alternative vervollständigt die Alloplastik den Komplex der Gefäßersatzmaterialien.

Die Frühfunktion des Gefäßersatzes ist von der operativen Technik und vom Zustand der Ein- und Ausstrombahn abhängig. Die Spätfunktion je nach Implantationsort wird von der Strömungsdynamik und von mechanischen Faktoren beeinflusst. Die Langzeitfunktion wird von der Biokompatibilität, d. h. von der cellulären und humoralen Reaktion auf die Implantation bestimmt. In dieser Hinsicht bestehen zwischen körpereigenem und körperfremdem Material die größten Unterschiede (84). Nach Callow (10) kommen auf 100 Transplantate mit großem Durchmesser im Langzeitverlauf ca. 15 Komplikationen wie Intimahyperplasie mit Stenosierung im Anastomosenbereich, Dilatation, Knickung, Wandthrombus mit Fragmentation und Embolisation, Fabrikationsfehler, Unverträglichkeitsreaktionen u. a.

Bei kleinen und mittleren Gefäßen fallen Fremdkörperwirkung, Thrombogenität und unterschiedliche physikalisch-mechanische Eigenschaften (Compliance) der Gefäßprothese noch stärker ins Gewicht (84).

Es hat sich gezeigt, daß es kein einheitliches Transplantatmaterial für alle Gefäßabschnitte des menschlichen oder tierischen Organismus gibt. Die Problematik liegt einerseits im biologischen Verhalten des Transplantatmaterials und andererseits in der Kaliberadaptation (91).

2.1.1. Anforderungen an arterielles Gefäßersatzmaterial

Die entscheidenden Eigenschaften, die von einer Gefäßprothese gefordert werden, sind:

Wandstabilität für intravasale Druck- und pulsatorische Dehnungs- sowie Bieungsbeanspruchung.

Hochwertiges biologisches Verhalten. Hierunter ist folgendes zu verstehen:

Eine biologische Indifferenz, das heißt fehlende Abwehrreaktion des Organismus mit fehlender örtlicher Fremdkörperreaktion.

Geringe Zytotoxizität (Gewebefeindlichkeit), keine pathogene Potenz (Fremdkörpersarkome), Konstanz der biologischen Eigenschaften, Sterilisierbarkeit, geringe Gerinnungsaktivität der Innenschichten des Transplantates, d. h. geringe Thrombogenität.

Außerdem sollte die Gefäßprothese chirurgisch gut zu verarbeiten sein und in den erforderlichen Durchmesser, Längen und Wandstärken zur Verfügung stehen (27, 91).

2.1.2. Autogene, allogene und alloplastische Prothesen

Die autogene Arterie erfüllt den größten Teil der genannten Forderungen. Durch die Tatsache, daß entbehrliche Arterien mit entsprechendem Kaliber zur jeweiligen Defektüberbrückung nur selten zur Verfügung stehen, verliert die autogene Arterientransplantation an klinischer Bedeutung (91).

Bei der Verwendung autogener Venen zeigt sich ein sehr gutes biologisches Verhalten. Besonders geeignet sind die Vena saphena und die Vena cephalica.

Durch eine Arterialisierung der Vene, d. h. kompensatorische Hypertrophie und Einbau von Bindegewebe, adaptiert sie sich funktionell und strukturell an das arterielle Hochdrucksystem. Jedoch stehen auch Venen mit ausreichendem Kaliber für den Arterienersatz nicht in genügender Menge zur Verfügung, was den klinischen Einsatz stark limitiert (17, 76, 87, 91). Gefäßfremde, aber körpereigene Gewebe haben als Ersatz von Arterien das experimentelle Stadium nicht überwinden können. Durch körpereigene Gewebe wie Haut, Fascie, Pericard oder Dura stehen zwar arterielle Prothesen mit entsprechender Kalibergleichheit zur Verfügung, aber es besteht durch das biologische Verhalten die Gefahr der Frühthrombose oder im Spätverlauf der Aneurysmabildung oder Ruptur. Fehlende Wandstabilität führt zur Dilatation des Gefäßersatzrohres, da die Resorption der stabilisierenden Substanzen des Ersatzrohres schneller vollzogen ist als der autogene Aufbau eines probaten Gefäßes (59, 60, 91, 102).

In den fünfziger Jahren scheint die Problematik der Arterientransplantation durch den allogenen Gefäßersatz gelöst zu sein. Er erfüllt die Forderungen von Kalibergleichheit und Wandsta-

bilität, ebenso zeigt er Indifferenz zum Transplantatlager und relativ geringe thrombophile Aktivität seiner Innenschichten. Der Ablauf der Einheilungsvorgänge jedoch, mit seinen, abhängig von der Konservierungsmethode, immunologischen Abwehrreaktionen läßt keine Konstanz der physikalischen und biologischen Eigenschaften zu. Spätkomplikationen wie Dilatation, Aneurysmabildung und Transplantatverkalkung schmälern den Wert dieser Transplantatform (3, 91).

Als Voorhees et al. (103) 1951 feststellen, daß als Blutleiter nur solche Kunststoffe in Frage kommen, deren Wandbeschaffenheit porös und deren biologisches Verhalten indifferent ist, erlangen Kunststoffe als Arterienersatz klinische Bedeutung. Die gebräuchlichsten Kunststoffe erfüllen mit Einschränkungen die an einen arteriellen Gefäßersatz zu stellenden Forderungen. Die gestrickte Dacron-Prothese oder die Dacron-Velours-Prothese haben im Bereich der großen Arterien im Beckenbereich klinische Bedeutung erlangt (87, 91).

2.1.3. Der xenogene Arterienersatz

Rosenberg und Mitarbeiter (79), später Dale und Lewis (17) ebenso wie Keshishan und Mitarbeiter (53, 54) haben sich um die technische Entwicklung und die klinische Erprobung heterologer Rinderarterientransplantate bemüht. Bei zahlreichen nachfolgenden klinischen Untersuchungen mit diesem Arterienersatz werden in der Spätphase an den heterologen Rinderarterien häufig Aneurysmen beobachtet. Diese Tatsache verhindert eine breitere klinische Anwendung des Ersatzmaterials. Die Ursache der

Aneurysmaentstehung mag auf der einen Seite in der Verwendung von Rinderarterien liegen, auf der anderen Seite mag die chemische Aufarbeitungsmethode den Ausschlag geben (87).

Unter Weiterentwicklung der Überlegungen von Rosenberg und Mitarbeitern (79) versuchen Amgwerd und Sege (2) und Walter (104) wesentliche Nachteile dieser Prothese durch die Verwendung von Kalbs-Karotiden zu vermeiden. So entsteht eine modifizierte heterologe Gefäßprothese, die aus der Arteria carotis communis von schlachtreifen Kälbern gewonnen wird.

2.1.3.1. Morphologie der Arteria carotis communis

Die Arterienwand ist dreischichtig. Die Gewebelagen sind von innen nach außen: Tunica interna (Intima), die an ihrer Oberfläche ein lückenloses, flaches Endothel trägt, Tunica media (Muscularis) aus dichtgefügt, spindelförmigen, glatten Muskelzellen und Tunica externa (Adventitia) aus derben Kollagenfaserbündeln und meist längsorientierten, elastischen Fasern. Die Stärke der Adventitia schwankt und in sie sprossen gelegentlich nutritive Gefäße ein (Vasa vasorum).

2.1.3.2. Die bovine Kollagenprothese

Histologische und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, daß das bovine Heterotransplantat bei nahezu völligem Verlust sämtlicher Zellen aus untereinander verschränkten Kollagenfasern besteht (104).

2.1.3.2.1. Herstellung von Solcografft

Die frisch entnommene Halsschlagader von Kälbern wird nach Ligatur der Seitenäste in Ficinlösung (proteolytisches Ferment aus der Milch wildwachsender Amazonasfeigen) von den antigen wirkenden Gewebsteilen, wie Muskelzellen und elastischen Fasern, weitgehend befreit. Im wesentlichen verbleibt nach diesem chemischen Vorgang das Kollagengerüst der Kalbsarterie. Um diesem Kollagengerüst die für eine Prothese erforderliche Dichtigkeit und Stabilität zu verleihen, wird eine sogenannte "Gerbung" mit Dialdehydstärke durchgeführt. Dabei reagieren die Epsilon-Aminogruppen der Lysinreste der Kollagen-Peptid-Ketten mit den Aldehydgruppen der Dialdehydstärke unter Bildung von Schiffischen Basen. Das Stoppen der Proteolyse durch Ficin geschieht mit Natrium-Chlorid (NaClO_2). Nach Prüfung auf Stabilität und Dichtigkeit mittels Luftdruck und chemischer Sterilisation in alkoholischer Lösung werden die bearbeiteten Kalbskollagenprothesen auf Glasstäbe aufgezogen und in phosphatgepufferter Kochsalzlösung luftdicht aufbewahrt. In diesem Zustand sind sie lange lagerungsfähig und verwendbar (17, 27, 76, 87).

2.1.3.2.2. Herstellung von Solcografft P

Bei den Gefäßen, die auf oben beschriebene Weise vorbehandelt werden, zeigt sich, daß durch den enzymatischen Abbau mittels Ficin die ursprünglich vorhandenen bio-physikalischen Eigenschaften völlig verlorengehen. Diese Eigenschaften können weitgehend erhalten werden, wenn vor dem hydrolytischen Abbau

durch Ficin eine inter- und intramolekulare Quervernetzung der Kollagen-Peptidketten durchgeführt wird. Diese Quervernetzung unterscheidet sich von den bekannten Verfahren dadurch, daß sie nicht durch Bildung Schiffscher Basen zustande kommt, sondern durch chemisch wesentlich stabilere Säureamidbindungen zwischen den Aminogruppen bzw. durch Esterbindungen der alkoholischen Hydroxylgruppen der Peptidketten der intrazellulären Matrix und den Carboxylgruppen einer Dicarbonsäure, welche zur Quervernetzung eingesetzt wird (27).

2.1.3.2.3. Eigenschaften des implantierten Heterografts

D. M. L. Rosenberg et al. (76) zeigen 1970 in Untersuchungen am Menschen, daß die bovine Arterienprothese ein zufriedenstellender Ersatz ist, wenn sie in größeren Gefäßen eingesetzt wird und eine autologe Vene nicht zur Verfügung steht. Auch N. Rosenberg et al. (78) kommen 1970 zu dem Schluß, daß das bovine Transplantat als ein funktionstüchtiger Gefäßersatz angesehen werden kann. Ihre Langzeitbeobachtungen über sieben Jahre beim Hund ergeben, daß sich das Implantat ohne sichtbare Ermüdungserscheinungen gut in die arterielle Strombahn eingefügt hat. Bei einigen Hunden sind nach sieben Jahren noch Prothesenfaser nachzuweisen. Einige Langzeitimplantate zeigen knorpelige und knöcherne Veränderungen. Das Implantat induziert in der Frühphase, im Gegensatz zum unbehandelten Heterograft, keine akute Gewebsantwort. Die Spätreaktion der Prothese umfaßt Invasion derben Bindegewebes, Substitution und Integration, was Untersuchungsergebnisse von Dillon et al. (22) 1972 bestätigen. Die Bildung der Intima

ist kein statisches Geschehen vielmehr ein dynamischer Prozeß. Abwehrreaktionen treten keine auf. Dies bestätigt de Falco (19) im gleichen Jahr. Mit Ficin und Dialdehydstärke "gegerbte" bovine Karotiden verlieren als Folge der Behandlung ihre Antigenität. Serumuntersuchungen bei Menschen und Hunden, denen Arterienersatz bovinen Ursprungs (nicht Solcograft) eingepflanzt worden ist, zeigen nach fünf Jahren keine immunologischen Reaktionen.

1979 führen Petropoulos et al. (74) rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen durch. Bei einer Beobachtungsdauer von 30 Minuten bis vier Monaten vergleichen sie Thrombenabbau und Epithelialisierung von in die iliakale Strombahn eingepflanzten Prothesen aus autologer Fascia lata und devitalisierten Kälberarterien (Solcograft). Beim Solcograft sind die Interponate nach drei Monaten vollständig mit Endothelzellen besiedelt.

Experimentelle Beobachtungen von Somogyi et al. (90) haben 1980 die Anwendbarkeit der Solcograft Karotisprothese des Kalbes zum Inhalt.

Bei 50 Hunden werden zwischen 7 und 600 Tagen nach der Implantation die an verschiedenen Stellen implantierten Prothesen untersucht. Es zeigt sich, daß die Ausbildung einer zusammenhängenden Endothelschicht, Endothelinseln an der Implantat-Gefäßgrenze und um eingesprossene Kapillaren herum von grundlegender Bedeutung sind. Innerhalb von vier bis sechs Monaten haben sich typische Gefäßwandschichten gebildet. Auftretende Komplikationen sind hauptsächlich auf Intimaproliferationen und Thrombosen zurückzuführen.

Zwei Jahre später untersuchen Somogyi et al. (89) die xenogene

Gefäßprothese Solcograft P. Sie wird unter anderem in die infrarenale Aorta implantiert und in 100 postoperativen Tagen auf ihre Anwendbarkeit in der Gefäßchirurgie hin untersucht. Die Intima erscheint glatt und homogen, und es gibt keine ernsthaften Probleme in Bezug auf Aneurysmaentstehung. Infektion und frühzeitige Thrombosen sind nicht häufiger als bei anderen Implantaten. Solcograft P scheint sich günstiger als der Vorgänger Solcograft zu verhalten. Die Experimente lassen darauf schließen, daß sich Solcograft P in ausgewählten Fällen der rekonstruktiven Gefäßchirurgie als brauchbar erweisen könnte.

Im Jahr 1982 erscheint eine Studie von Geroulanos et al. (33), die unter anderem ebenfalls den Vergleich dieser beiden Prothesen zum Inhalt hat. Danach ist die neuere Prothese Solcograft P elastischer, besitzt weniger Thrombogenität als alle anderen getesteten Implantate und hat eine bessere Wandstabilität als Solcograft.

Nach sechs Wochen ist im Gegensatz zu anderen Prothesen die innere Oberfläche noch erkennbar oder mit neuem Endothel bedeckt, welches, ausgehend von beiden Nahtstellen zur inneren Oberfläche des Solcograft P hinwächst. Ebenfalls nach sechs Wochen ist die Verschlußrate zwar deutlich niedriger als bei der Prothese Solcograft, die hier 66 % beträgt, aber mit 39 % immer noch verhältnismäßig hoch.

Schlosser und Spillner (87) stellen 1976 die Vorzüge der heterologen Kalbskollagenprothese heraus. Sie bestehen in der ausgezeichneten Nahteigenschaft des geschmeidigen Prothesengewebes, im seltenen Auftreten von Infektionen, in der Gewebsfreundlichkeit des Materials und in der geringen Thrombogenität.

Diese Aussagen werden unter dem ausdrücklichen Vorbehalt gemacht, daß die Ergebnisse und Indikationsstellungen zur Verwendung des bovinen Heterotransplantats unter strenger Berücksichtigung der Tatsache gesehen werden müssen, daß zu der Zeit noch keine repräsentativen Spätergebnisse vorliegen.

1982 veröffentlichen Urbanyi et al. (99) Spätergebnisse nach Verwendung von Solco-Prothesen. Bei 41 Kranken werden die Solco-Bioprothesen im femoropoplitealen Bereich implantiert. Fünf Jahre nach der Implantation werden bei der Nahtuntersuchung bei 23,5 % der Patienten eine Aneurysmaausbildung, bei 11,8 % eine Spätinfektion und bei 35,3 % ein Verschluß der Prothese diagnostiziert. Diese ungünstigen Ergebnisse veranlassen die Autoren zu der Empfehlung, die Verwendung dieser Prothese in der arteriellen Strombahn unbedingt zu vermeiden.

Die bovine Kollagenprothese Solcograft P wird im darauffolgenden Jahr von Erasmi et al. (27) im Tierexperiment erprobt. Bei 45 Hunden wird die infrarenale Aorta abdominalis ersetzt. 31 Hunde erhalten einen gelenküberschreitenden iliaco-femorale Bypass. Bei fünf Hunden wird er beidseits implantiert. Innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten beträgt die Funktionsrate der Bypässe 83 %, die des Aortenersatzes 88 %. Die Nachbeobachtungszeit umfaßt in diesem Fall einen Zeitraum von neun Monaten. In zwei Fällen stellt sich eine Wundinfektion in der Leiste ein, was die Entfernung der Prothese notwendig werden läßt. Histologisch ist festzustellen, daß nach einer Verweildauer von 540 Tagen die Innenoberfläche der Prothese von einer lückenlosen Neointima bedeckt ist.

2.2. Prostaglandin

Prostaglandine sind Stoffwechselprodukte mehrfach ungesättigter Fettsäuren, die überall im Säugetier-Organismus vorkommen. Die Fettsäuren werden nach ihrer Freisetzung aus Phospholipiden über unterschiedliche enzymatische Wege zu biologisch aktiven Metaboliten abgebaut.

Durch die Wirkung von Carboxygenase entstehen Metaboliten der mehrfach ungesättigten C_{20} -Fettsäuren (20:3, 20:4, 20:5). Diese werden unter dem Begriff "Prostanoid" zusammengefaßt.

Der Name "Eicosanoide" beinhaltet zusätzlich die auf dem Lipoxygenaseweg gebildeten Leucotriene und Hydroxy-Fettsäuren (57, 83).

2.3. Entwicklung der Prostanoidforschung

Kurzrock und Lieb (55) beschreiben 1930 eine kontrahierende Wirkung menschlichen Samens auf die Uterusmuskulatur in vivo und in vitro. Fünf Jahre später erscheinen Publikationen von Goldblatt (35) und von Euler (29, 30) über die biologische Aktivität der Samenflüssigkeit und über darin vorkommende lipid-ähnliche Wirksubstanzen mit vasodilatierenden und einigen Formen von glatter Muskulatur kontrahierenden Eigenschaften. Von Euler nennt diese Substanzen "Prostaglandine".

1964 erarbeiten Bergström et al. (6) und van Dorp et al. (24) wichtige Ergebnisse zur Biosynthese und Struktur der Prostag-

landine. Sie erkennen die Arachidonsäure (AA) als Ausgangssubstanz für die Prostaglandinbildung und sie synthetisieren Prostaglandin durch Inkubation von Tritium-markierter Arachidonsäure mit Homogenaten aus Samenblasen von Schafen.

Hamberg et al. (42) gelingt 1975 der Nachweis und die chemische Charakterisierung des Arachidonsäure-Metaboliten Thromboxan A_2 .

Beim Versuch, auch in der Gefäßwand eine Thromboxansynthese nachzuweisen, entdecken und beschreiben Moncada et al. (63) einige Monate später einen die Gefäßmuskulatur relaxierenden und die Aggregation von Blutplättchen inhibierenden Stoff, der anfangs PGX und später Prostaglandin I₂ oder Prostazyklin genannt wird (50).

2.4. Allgemeine Prinzipien der Prostanoidsynthese

Die wichtigste Ausgangssubstanz für die Prostanoidbiosynthese ist die 4fach ungesättigte C_{20} -Fettsäure Arachidonsäure (AA). Sie ist in allen Zellsystemen des Organismus, z. B. in den Phospholipidschichten der Membranstrukturen vorhanden. AA ist in die Reihe der essentiellen Fettsäuren einzuordnen, die entweder direkt mit der Nahrung oder in Form der C_{18} -Vorstufe als Linolsäure aufgenommen werden (23).

Der geschwindigkeitslimitierende Schritt für die weitere Metabolisierung der AA ist ihre Freisetzung aus den Phospholipiden. Dies ist die Folge einer Reaktion der Zelle auf unterschiedliche chemische oder mechanische Stimulationen durch

Phospholipasen A₂ bzw. C zusammen mit einer Diglyceridlipase, deren Aktivität von der Verfügbarkeit freier Ca²⁺-Ionen abhängt (34).

Die Verstoffwechselung der freigesetzten AA kann über den Cyclooxygenaseweg oder den Lipoxxygenaseweg erfolgen (Abb. 1). Verschiedenartiger Enzymbesatz der Zellen bewirkt, daß für die jeweiligen Zellarten charakteristische Stoffwechselprodukte überwiegen.

Die biologisch aktiven Eicosanoide werden innerhalb der Zellen nicht gespeichert, sondern auf induktive Reize hin synthetisiert. Sie entfalten ihre Wirkung in unmittelbarer Nähe ihres Syntheseortes. Eine spontane Hydrolyse oder enzymatischer Abbau zu inaktiven Metaboliten begrenzen die Wirkungsdauer (23).

2.4.1. Eigenschaften, Metabolisierung und Wirkungen von Prostaglandin I₂ (PGI₂)

PGI₂ hat in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert eine Halbwertszeit von ca. drei Minuten. Außer der spontanen Hydrolyse zu 6-Keto-PGF_{1α} kann PGI₂, ähnlich wie andere Prostaglandine, durch die 15-OH-Prostaglandindehydrogenase und eine 13,14-Reduktase zu inaktiven Abbauprodukten umgewandelt werden.

Ebenfalls besteht die Möglichkeit des weiteren Abbaus durch Oxidation (92).

Voraussetzung für die biologischen Wirkungsentfaltungen von PGI₂ ist die Bindung an Rezeptoren der Zellmembran. Über den für PGI₂ und PGE₁ gemeinsam wirkenden Plättchenrezeptor gibt

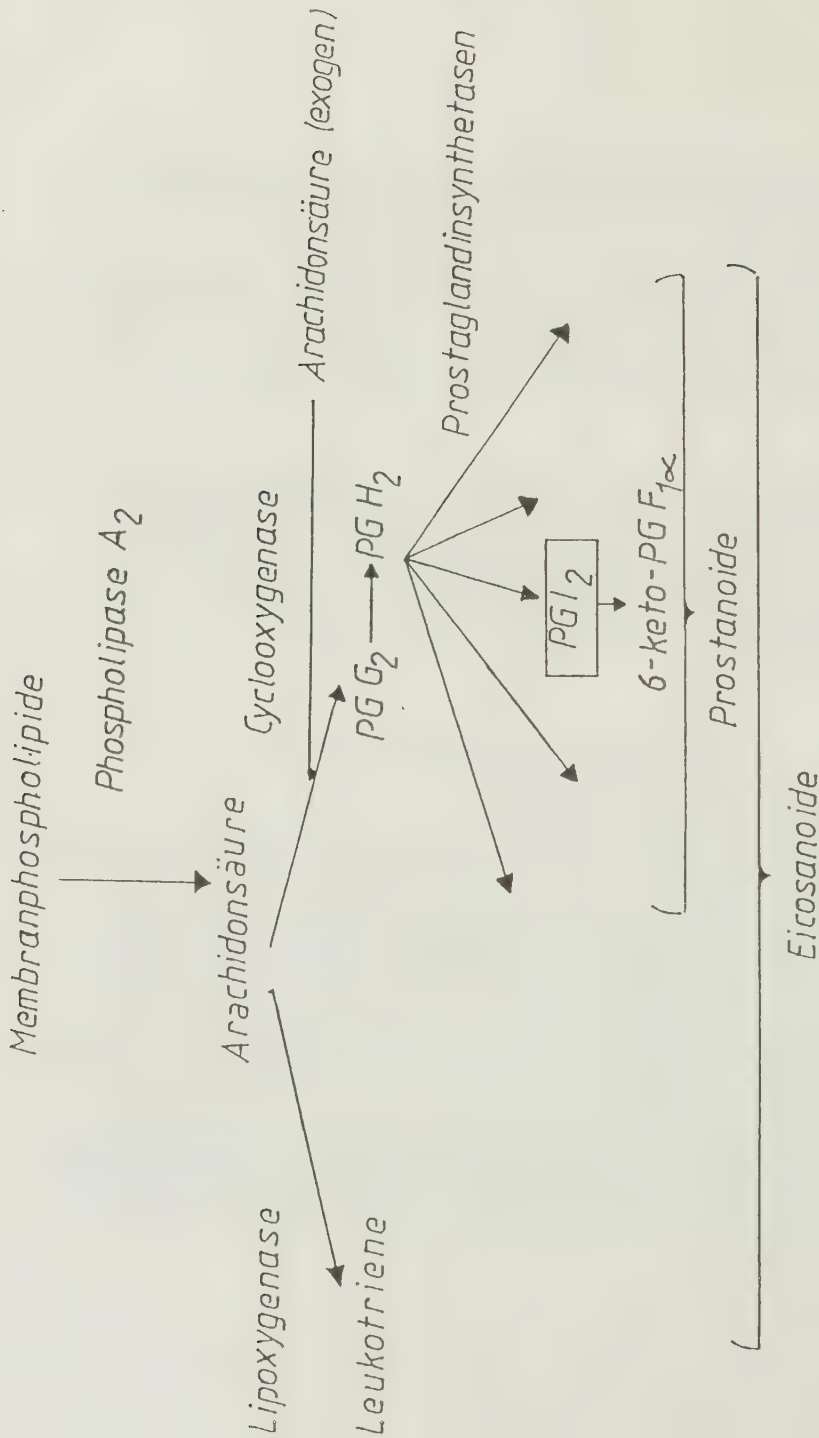


Abb. 1: Schema des Metabolismus der Arachidonsäure

es die umfangreichsten Untersuchungen (58). PGI_2 vermittelt über diesen Rezeptor eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels (47, 96), der eine Verminderung der Verfügbarkeit freier Ca^{2+} -Ionen folgt (51). Resultat dieser Vorgänge ist eine Inhibition fast aller Mechanismen, die an der Plättchenaktivierung beteiligt sind (25, 44, 105).

Es gibt Untersuchungen, die besagen, daß PGI_2 ebenfalls in der Lage ist, eine Redisperision von Plättchenaggregaten zu bewirken (35, 71).

In experimentellen Untersuchungen zeigt PGI_2 antithrombotische Wirkungen (75, 98) und nach Infusion von PGI_2 beim Menschen kommt es zu vermehrter Fibrinolyseaktivität im Plasma (20, 93).

Eine weitere Wirkung von Prostaglandin I_2 ist die Herabsetzung der Haftung von Leukozyten an der Gefäßwand (45) bzw. an Endothelzellkulturen (7).

PGI_2 bewirkt in nahezu allen untersuchten Organen (65) eine Gefäßdilatation. Die PGI_2 -dosisabhängige Abnahme des arteriellen Blutdrucks, einer reflektorischen Steigerung der Herzfrequenz und schließlich einer Zunahme des Herzzeitvolumens liegt in einer durch Prostazyklin begründeten Reduktion des peripheren und pulmonalarteriellen Widerstandes (31, 52, 70, 94).

Seit der Entdeckung des Prostazyklins 1976 (63) wird diese Substanz gemeinsam mit dem aus den Plättchen freigesetzten Thromboxan A_2 als der entscheidende Regulationsmechanismus des Hämostasegleichgewichts angesehen (40).

Sowohl im Tierexperiment (20) als auch beim Menschen (88) wird bei Arteriosklerose eine Verminderung der vaskulären Prostazyklinsynthese nachgewiesen.

Viele Zellsysteme besitzen die Fähigkeit der PGI₂-Synthese. Die meisten der bisherigen Untersuchungen hierüber werden an Präparationen menschlicher oder tierischer Gefäßwände und an Endothelzellkulturen durchgeführt (65).

2.4.2. Bildung von PGI₂ in der Gefäßwand

Die Untersuchungen, die die PGI₂-Synthese zum Inhalt haben, werden über mikrosomale Partikel aus Arterienwänden durchgeführt (50, 63).

Moncada et al. (64) weisen 1977 mittels der Separation der einzelnen Gefäßschichten und getrennter Untersuchungen der PGI₂-Synthesekapazität nach, daß die Endothelschicht der Arterien 40 % der Gesamtmenge an PGI₂ der Gefäßwand synthetisiert, obwohl diese Zellschicht nur einen Gewichtsanteil von 5 % ausmacht (Abb. 2).

Vergleichende Untersuchungen von kultivierten Endothelzellen, glatter Muskelzellen und Fibroblasten erbringen entsprechende Befunde (5, 69).

Eldor et al. (26) heben mit ihren Untersuchungsergebnissen 1981 die Bedeutung der PGI₂-Synthese, die zur Innenseite der Gefäßwand hin ansteigt, hervor. Sie finden eine starke Abnahme der PGI₂-Produktion, nachdem die arterielle Endothelschicht

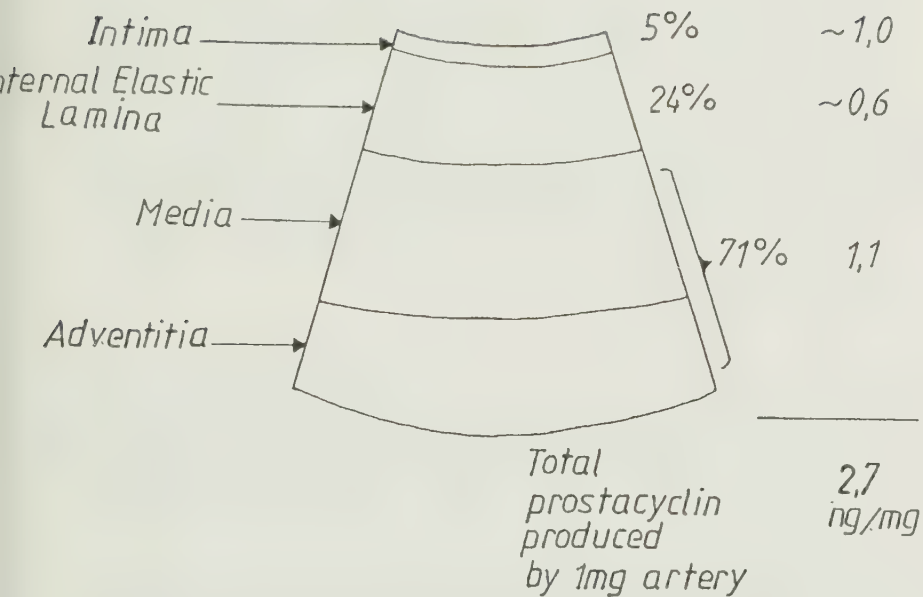


Abb. 2: Relation zwischen Größe und Prostazyklinsynthesekapazität der Gefäßwandschichten (aus Moncada et al. 1977).

mit einem Ballonkatheter entfernt worden ist. Nach der Ausbildung einer Neointima aus glatten Muskelzellen steigt die PGI_2 -Synthesekapazität wieder an, um nach ein bis zwei Monaten die ursprünglichen Werte der Endothelzellschicht wieder zu erreichen. Gleichzeitig gewinnt die Arterienwand die Fähigkeit zurück, eine Plättchenanlagerung zu verhindern und weist somit die ihr ursprünglich eigene Thromboresistenz auf.

Innerhalb der in Blutbestandteilen und angrenzender Gefäßwand gebildeten Eicosanoide nimmt das Prostazyklin eine dominierende Rolle ein.

Unter physiologischen Bedingungen hat die PGI_2 -Synthese die größte Bedeutung (66).

Das zur Prostazyklinbildung führende Enzymsystem kann durch eine große Zahl von Substanzen in seiner Aktivität beeinflusst werden. Die Stimulation durch Thrombin zur Begrenzung einer lokal ablaufenden Thrombose spielt hierbei eine bedeutende Rolle (16, 106).

Einwirkungen von Substanzen wie z. B. Serotonin, ADP, PAF (platelet activating factor) und PDGF (platelet derived growth factor), die nach Stimulation aus Blutzellen freigesetzt werden können, können zu einer Steigerung der PGI_2 -Synthese führen (1, 15, 97).

Auch Peptide wie Bradykinin, Angiotensin II und Histamin sind in der Lage, die PGI_2 -Synthese zu steigern (5, 46, 67, 108).

Ergebnisse von Brotherton und Hoak (8) zeigen 1983 die Möglichkeit, daß sich die durch physiologische Reize induzier-

bare PGI_2 -Synthese selbst limitieren kann, indem das Enzym Cyclooxygenase durch eine auf seinem Stoffwechselweg entstehende aktivierte Sauerstoffverbindung inaktiviert wird.

Als weitere Möglichkeit der Beeinflussung der PGI_2 -Aktivität kann die PGI_2 -Synthetase durch Lipidperoxide gehemmt werden (62, 82).

Soll eine artifizielle Stimulation der Prostaglandinsynthese verhindert werden, steht z. B. das Indolderivat Indometacin zur Verfügung, welches in der Lage ist, hemmend auf den Stoffwechsel der Arachidonsäure einzuwirken (23).

2.4.3. Verfahrensweisen zur Bestimmung von PGI_2

Für die Bestimmung von Stoffwechselprodukten der Arachidonsäure stehen verschiedene biochemische, biologische und immunologische Verfahren zur Verfügung.

Die ersten grundlegenden Erkenntnisse mit Bioassays werden anfangs der 60er Jahre gewonnen. Sie basieren im wesentlichen auf der Beeinflussung des Tonus glatter Muskelzellen durch verschiedene Prostaglandine oder der Beobachtung von aggregationsfördernden bzw. -hemmenden Wirkungen auf Blutplättchen (37). Spezielle Versuchsanordnungen wie z. B. der Zusatz von Inhibitoren etwa Serotonin oder Histamin, die auf die Kontraktilität glatter Muskelzellen einwirken, haben dazu geführt, Sensitivität und Spezifität dieser Nachweismethode deutlich zu steigern (39, 61, 100).

Durch Bioassays ist der qualitative und quantitative Nachweis auch instabiler Arachidonsäuremetaboliten mit kurzer Halbwertszeit (z. B. Prostazyklin) möglich. Es besteht dabei allerdings die Gefahr, daß Substanzen, die während der Gewinnung der Proben und ihrer Verarbeitung spontan (z. B. durch Hydrolyse) oder durch enzymatische Umwandlung ihre biologische Aktivität verloren haben, durch dieses Verfahren nicht erfaßt werden (23).

Ein technisch aufwendiges, sehr spezifisches Verfahren zur Identifizierung des Arachidonsäurestoffwechsels besteht in der gaschromatografischen Auftrennung der zu bestimmenden Proben mit nachfolgender Massenspektrometrie (32).

Außer der Gaschromatografie sind noch andere chromatografische Verfahren zur Charakterisierung des Arachidonsäurestoffwechsels geeignet, wie z. B. die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (95) oder die Dünnschichtchromatografie (48, 68).

Zu Beginn der 70er Jahre, nachdem Verfahren zur Gewinnung spezifischer Antiseren gegen Prostaglandine verfügbar sind (56), wird von radioimmunologischen Bestimmungen von Derivaten der Arachidonsäure berichtet (9, 49). In der Zwischenzeit sind für alle wichtigen Metaboliten des Cyclooxygenasewegs der Arachidonsäure Radioimmunassays bekannt (36, 73). Radioimmunassays haben in den meisten Fällen eine hohe Sensivität und lassen quantitative Aussagen über zu bestimmende Substanzen unabhängig von ihrer biologischen Aktivität im Picogrammbereich zu. Mit ihrer Hilfe ist eine größere Anzahl von Proben mit ausreichender Genauigkeit bestimmbar (73).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung der eigenen Untersuchungen

Kollagenprothesen, hergestellt aus der Arteria carotis communis des Kalbes (Socograft P)⁺⁾ , die klinisch gesunden Hunden vor fünf bis acht Jahren im Bereich der Aorta abdominalis eingesetzt worden sind, sollen auf ihre Durchgängigkeit geprüft und histologisch untersucht werden. Bei den offenen Prothesen wird die Funktion ihrer Intima durch die Bestimmung der Prostazyklinsynthese überprüft.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Versuchstiere

Es werden zwölf klinisch gesunde Hunde unterschiedlicher Rasse und beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von ca. 15 bis 27 kg - durchschnittlich ca. 21 kg - operiert. Vor den Versuchen werden die Hunde in schallisolierten Einzelboxen von 6 m² Grundfläche gehalten. Bei einer Luftfeuchtigkeit von 50 % bis 70 % beträgt die Raumtemperatur 21 °C. Die Fütterung erfolgt einmal täglich. Das Futter besteht aus Fertigfutter (Doko-Floks) angeweicht mit Frischfleisch. Trinkwasser steht den Hunden ad libitum zur Verfügung. Vor Operationsbeginn müssen die Hundeeine Nahrungskarenz von ca. 18 Stunden einhalten.

⁺⁾ Hersteller: Solco AG, Basel, Schweiz

3.2.2. Versuchsplan (siehe Tab. 1)

1978, 1980 bzw. 1981 wird zwölf Hunden die abdominelle Aorta über eine Länge von 5 cm bis unmittelbar zur Becken-Trifurkation exzidiert und ein entsprechend langes Stück Solcograft P in den so entstandenen Defekt zwischengeschaltet. Bei zwei dieser Hunde erfolgt nach acht, bei einem Hund nach fünf Monaten eine Angiographie.

Fünf Jahre nach der Implantation werden die Prothesen nach erfolgter erneuter Angiographie entnommen und die Hunde anschließend euthanasiert.

Vier der nicht durchgängigen Solcografts werden lichtmikroskopisch untersucht. Bei einem weiteren nicht durchgängigen Präparat und bei einer der drei offenen Prothesen erfolgt eine lichtmikroskopische und transmissionselektronen-mikroskopische Untersuchung. Die restlichen zwei durchgängigen Prothesen werden unmittelbar nach der Entnahme in kaltem Hepes-Puffer (4 °C) gespült und eine Probe für die licht- und rasterelektronenmikroskopische Auswertung entnommen. Anschließend wird mit den Prothesen die biochemische Prostazyklinbestimmung durchgeführt.

Von drei Hunden mit nicht durchgängigen Prothesen und einem Hund mit durchgängiger Prothese wird ein Stück der thorakalen Aorta anstelle des Arterienersatzes bzw. zusätzlich zum Arterienersatz der Prostazyklinbestimmung unterzogen.

Zwei von drei nichtoperierten Hunden, die zusammen mit den operierten Hunden in einer Meute gehalten werden, wird die

Tabelle 1: Versuchsplan

Prostazyklinbestimmung

	Angio- graphie	Angio- graphie	OP	OP	LM	REM	TEM	A. thoracalis	A. abdominalis
1. Hund	Kontrolle	-	-	1986	+	-	-	+	-
2. "	"	-	-	1986	+	-	-	+	-
3. "	"	-	1986	-	1986	-	-	+	+
4. "	1981	1986	1980	1986	+	-	-	+	-
5. "	-	1986	1981	1986	+	-	-	+	-
6. "	-	1986	1981	1986	+	-	-	+	-
7. "	1981	1986	1980	1986	+	-	+	-	-
8. "	+	-	1986	1981	-	+	-	-	-
9. "	1981	1986	1981	1986	+	-	+	-	-
10. "	-	1986	1981	1986	+	+	-	+	+
11. "	-	1986	1981	1986	+	+	-	-	+
12. "	++	-	1981	-	-	-	-	-	-
13. "	1980	-	1978	-	-	-	-	-	-
14. "	1981	-	1981	-	-	-	-	-	-
15. "	1981	-	1981	-	-	-	-	-	-

+ nach Angiographie 1986 gestorben

++ 1986 entlaufen

Aorta thoracalis entnommen und biochemisch untersucht. Sie dient als Standard. Die Aorta thoracalis und die Aorta abdominalis des dritten nichtoperierten Hundes sind zusätzliche Kontrollen.

Ein operierter Hund geht während des Versuchszeitraumes verloren.

Von drei 1978 und 1981 operierten Hunden liegen nur Angiographiefunde vor, die sieben Monate bzw. zwei Jahre post operationem erhoben worden sind.

Einer der Hunde mit nicht durchgängigem Transplantat stirbt nach der Angiographie.

3.2.3. Versuchsvorbereitungen

3.2.3.1. Anästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgt durch Injektion von Levomethadon⁺) (0,1 mg/kg KG) und Propionyl-Promazin⁺⁺) (0,2 mg/kg KG). Nach Intubation wird die Anästhesie durch Inhalationsnarkose mit Halothan fortgeführt.

⁺) Polamivet^R
⁺⁺) Combelen^R

3.2.3.2. Operatives Vorgehen

Nach Rasur und Desinfektion der Bauchhaut mediane Mittel-Unterbauch-Laparotomie. Nach Eröffnen des Peritoneaeums wird das Mesenterium von Dick- und Dünndarm nach rechts abgedrängt bzw. temporär eventeriert. Teils stumpfe teils scharfe Präparation der infrarenalen Aorta bis zur Trifurkation. Kleine Lumbalabgänge werden ligiert und durchtrennt, die Aorta vorsichtig von der infrarenalen Vena cava caudalis abgelöst. Anschlingen der freipräparierten Aorta, der Arteria iliaca und der Arteria sacralis mediana mit Vesselloops. Abklemmen der beschriebenen Gefäße mit Bulldog-Klemmen, danach Resektion der infrarenalen Aorta auf einer Länge von 5 cm. Hierauf erfolgt das End-zu-End-Einsetzen eines gleichlangen xenogenen "Heterografts" (siehe Abschnitt 2.1.3.) mit fortlaufender triangulärer Naht (Prolene 6-0). Sorgfältige Blutstillung im Implantatbett. Soweit möglich Reserosierung, auf Drainagen wird verzichtet. Schichtweiser Wundverschluß, Hautnähte.

3.2.3.3. Nachbehandlung der operierten Hunde

Ein Antibiotikum wird drei Tage lang verabreicht. Das Befinden der Hunde wird anhand einer täglichen Allgemeinuntersuchung beurteilt.

Die Hunde erhalten nach der Operation Wasser ad libitum. Futter wird ihnen ab dem ersten postoperativen Tag angeboten.

3.2.4. Versuchsdurchführung

3.2.4.1. Angiographie (Blattfilmangiographie 35 x 35 cm)

Jeder Hund wird einen Tag vor der Entnahme der Aorta angiographiert. Etwa zehn Minuten nach Sedation durch Fluanison (1,5 mg/kg KG) und Fentanyl (0,032 mg/kg KG)⁺) intramuskulär erfolgt intravenös die Anästhesie durch Alfentanyl / Etomidat (0,015 mg/kg KG und 1 mg/kg KG)⁺⁺) (28).

Über die freigelegte Arteria carotis communis sinistra wird ein gerader 7 French-Angiographie-Katheter in die Aorta abdominales unter Durchleuchtung vorgeschoben. Die Katheterspitze liegt in Höhe des Truncus coeliacus. Per Hand werden 20 ml Iopamidol mit einem Jodgehalt von 370 mg/ml⁺⁺⁺) injiziert. Die Flußrate beträgt ca. 7 ml/sec.

Die Bildfolge beträgt: 3 x 2 Bilder/sec
2 x 1 Bild/sec
2 x 1 Bild alle 3 sec
mit einer Gesamtdauer von 11 sec.

Die Angiographie wird mit AOT-Blattfilmwechsler (Firma Elema-Schönander) durchgeführt. Der Beginn der Angiographieserie liegt 1 sec nach Injektionsbeginn.

+) Hypnorm^R

++) Rapifen^R

+++) Solustrast 370^R

3.2.4.2. Entnahme der Gefäßprothesen

Nach Rasur und Desinfektion der Bauchhaut mediane Mittel-Unterbauch-Laparotomie. Transperitoneales Freilegen des Prothesenabschnittes. Nach Ligatur der Kollateral- und Lum-balabgänge Entnahme der Bioprothese mit ca. 2 bis 3 cm autologem Gefäßabschnitt cranial und caudal.

3.2.4.3. Biochemische Prostazyklinbestimmung

3.2.4.3.1. Inkubationsvorrichtung

Die Prostazyklinbestimmung wird mit Hilfe einer Inkubationsvorrichtung durchgeführt. Diese besteht aus einer Plexiglasgrundplatte und einer darüber liegenden zweiten Plexiglasplatte, die sich aus 15 von 1 bis 15 nummerierten Einzelteilen zusammensetzt und die mit Hilfe von Plexiglasstegen an den Seiten und durch Schrauben auf der unteren Platte fixiert ist (siehe Abb. 3 und 4). In die Mitte jedes Einzelstückes werden drei Löcher gebohrt, die die Funktion von Inkubationskammern übernehmen. Die Plexiglasgrundplatte wird mit einem Streifen aus Moosgummi bedeckt, der den Boden der Inkubationskammern bildet und beim Füllen der Kammern ein Austreten von Flüssigkeit verhindern soll.

Die Maße der Vorrichtung:

Länge:	200	mm
Breite:	50	mm
Höhe der Grundplatte:	10	mm
Höhe der Einzelstücke:	10	mm
Breite der Einzelstücke:	13	mm
Durchmesser der Löcher:	7	mm
Abstand zwischen den Löchern:	1,5	mm.

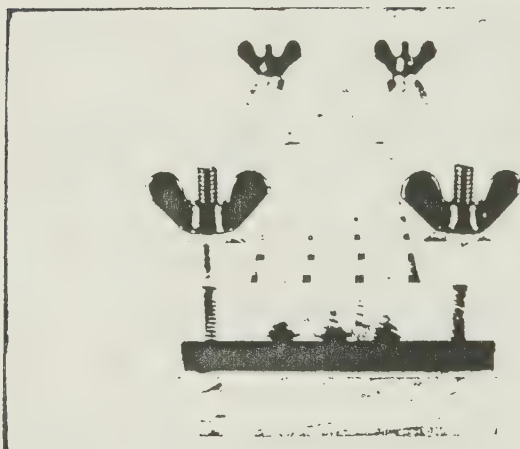


Abb. 3: Inkubationsvorrichtung (Seitenansicht)

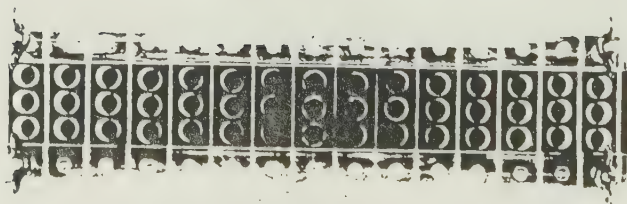


Abb. 4: Inkubationsvorrichtung (Aufsicht)

3.2.4.3.2. Messung der Prostazyklinbiosynthese

Nachdem das Gefäßstück dem anästhesierten Hund entnommen worden ist, wird es unverzüglich in vorher auf 4 °C gekühlten Hepes-Puffer (50 mM/l; pH = 7,5) überführt, der 1 mM CaCl₂ und 1,8 mM MgCl₂ in isotoner Kochsalzlösung enthält. Hier wird das Gefäßstück eröffnet, geschwenkt und anschließend in frischer Pufferlösung durch nochmaliges Schwenken von letzten Blutresten befreit. Danach wird das Gefäß auf dem Moosgummi in der Weise in die auf 37 °C vorgewärmte Inkubationsvorrichtung eingespannt, daß die Gefäßinnenauskleidung nun den Boden der Inkubationskammer bildet. Beim Einspannen wird darauf geachtet, daß Endothelabschnitte vor und hinter der Prothesennaht, auf der Naht am Anfang und Ende der Prothese und die Prothese selbst - wenn möglich - unter jeweils zwei Inkubationskammern zu liegen kommen, so daß Doppelbestimmungen möglich sind (siehe Abb. 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 und 20). Während dieses Vorgangs befindet sich die Inkubationsvorrichtung in einer mit 37 °C warmem Hepes-Puffer gefüllten Schale. Die Temperatur von 37 °C wird durch einen Heiztisch konstant gehalten.

Der erste Inkubationskammerinhalt (= Pipettierschritt 0) wird verworfen. Nach einem vorher für jeden Hund aufgestellten Pipettierschema (siehe Abb. 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 und 21) wird nun der Reihe nach in den Pipettierschritten a, b, c, d und e inkubiert und zwar je Pipettierschritt zwei Minuten bei 37 °C. Während fünf Pipettierschritten werden entweder 250 Mikroliter Hepes-Puffer, Hepes-Puffer mit 27 mikrosomaler Arachidonsäure oder mit 2,8 mikrosomalem Indometacin inkubiert. [Die Arachidonsäure stimuliert, das Indometacin hemmt die Prostazyklinsynthese].

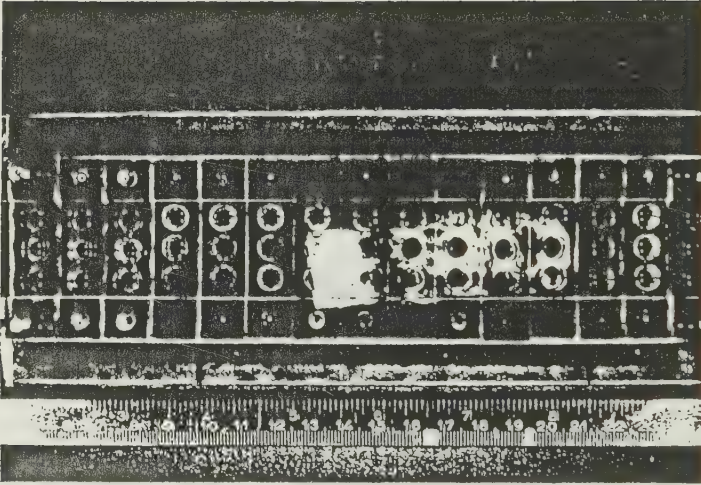


Abb. 5: In die Inkubationsvorrichtung eingespanntes
Gefäß

8	9	10	11	12
	○	○	○	○
○	○	○	○	○

Abb. 6: Hund Nr. 1

Schema des in die Inkubationsvorrichtung unter die Inkubationskammern 8 - 12 eingespannten Gefäßes (A. abdominalis). Bei Inkubationskammer 8 nur Einfachbestimmung.

	8	9	10	11	12
o	○	○	○	○	○
a	+	○	○	○	○
b	+	○	○	○	○
c	+	+	○	○	○
d	+	+	+	+	○
e	+	+	+	+	+

Abb. 7: Hund Nr. 1

Pipettierschema (A. abdominalis)

Inkubationskammern 8 - 12

Pipettierschritte 0 u. a - e

+: mit AA

0: ohne AA

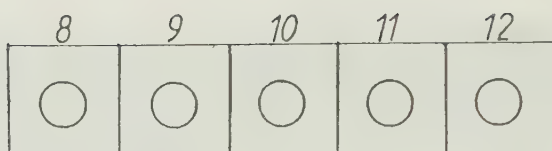


Abb. 8: Hund Nr. 2
 Schema des in die Inkubationsvorrichtung
 unter die Inkubationskammern 8 - 12 einge-
 spannten Gefäßes (A. abdominalis).

	8	9	10	11	12
o	o	o	o	o	o
a	o	o	o	o	o
b	o	o	o	o	o
c	+	+	+	+	+
d	+	+	+	+	+
e	+	+	+	+	+

Abb. 9: Hund Nr. 2
 Pipettierschema (A. abdominalis)
 Inkubationskammern 8 - 12
 Pipettierschritte 0 u. a - e
 +: mit AA
 0: ohne AA

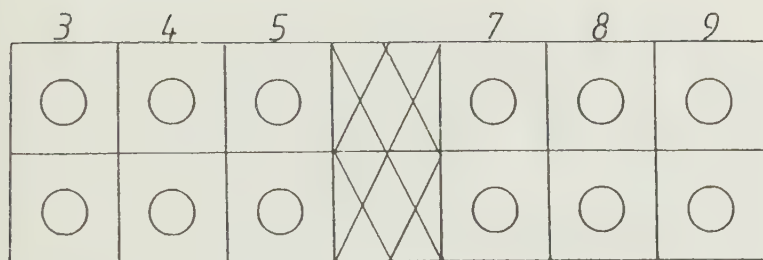


Abb. 10: Hund Nr. 3

Schema des in die Inkubationsvorrichtung unter die Inkubationskammern 3 - 5 (A. thoracalis) u. 7 - 9 (A. abdominalis) eingespannten Gefäßes.

	3	4	5		7	8	9
a	o	o	o		o	o	o
a	-	+	o		o	o	o
b	-	+	o		o	o	o
c	-	+	o		+	+	+
d	-	+	o		+	+	+
e	-	+	o		+	+	+

Abb. 11: Hund Nr. 3

Pipettierschema

Inkubationskammern 3 - 5 (A. thoracalis)

und 7 - 9 (A. abdominalis)

Pipettierschritte 0 u. a - e

+: mit AA

0: ohne AA

-: mit Indometacin

8	9	10	11	12
○	○	○	○	○
○	○	○	○	○

Abb. 12: Hund Nr. 4

Schema des in die Inkubationsvorrichtung
unter die Inkubationskammern 8 - 12 einge-
spannten Gefäßes (A. thoracalis).

	8	9	10	11	12
a	○	○	○	○	○
b	-	-	○	○	○
c	-	-	+	○	○
d	-	-	+	+	○
e	-	-	+	+	+

Abb. 13: Hund Nr. 4

Pipettierschema

Inkubationskammern 8 - 12 (A. thoracalis)

Pipettierschritte 0 u. a - e

+: mit AA

0: ohne AA

-: mit Indometacin

8	9	10	11	12
○	○	○	○	○
○	○	○	○	○

Abb. 14: Hund Nr. 5
Schema des in die Inkubationsvorrichtung
unter die Inkubationskammern 8 - 12 ein-
gespannten Gefäßes (A. thoracalis).

	8	9	10	11	12
b	○	○	○	○	○
c	+	+	+	+	+

Abb. 15: Hund Nr. 5
Pipettierschema
Inkubationskammern 8 - 12 (A. thoracalis)
Pipettierschritte b u. c
+: mit AA
0: ohne AA

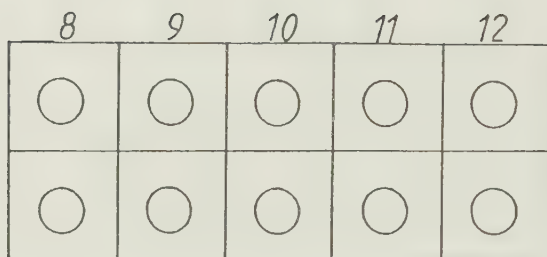


Abb. 16: Hund Nr. 6
 Schema des in die Inkubationsvorrichtung
 unter die Inkubationskammern 8 - 12 ein-
 gespannten Gefäßes (A. thoracalis).

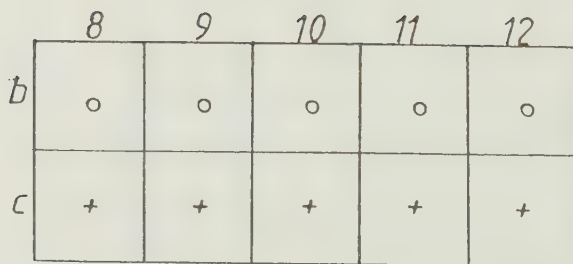


Abb. 17: Hund Nr. 6
 Pipettierschema
 Inkubationskammern 8 - 12 (A. thoracalis)
 Pipettierschritte b u. c
 +: mit AA
 0: ohne AA

3	4	5		7	8	9	10	11	12
○	○	○	✕	○	○	○	○	○	○
○	○	○	✕	○	○	○	○	○	○

Abb. 18: Hund Nr. 10

Schema des in die Inkubationsvorrichtung unter die Inkubationskammern 3 - 5 (A. thoracalis) und 7 - 12 (A. abdominalis) eingespannten Gefäßes. Die Prothese liegt unter den Inkubationskammern 10 u. 11.

	3	4	5		7	8	9	10	11	12
a	○	○	○	✕	○	○	○	○	○	○
b	-	+	○	✕	○	○	○	○	○	○
c	-	+	○	✕	+	+	+	+	+	+
d	-	+	○	✕	+	+	+	+	+	+
e	-	+	○	✕	+	+	+	+	+	+

Abb. 19: Hund Nr. 10

Pipettierschema

Inkubationskammern 3 - 5 (A. thoracalis)

Inkubationskammern 7 - 12 (A. abdominalis)

Inkubationskammern 10 u. 11 (Prothese)

Pipettierschritte 0 u. a - e

+: mit AA

0: ohne AA

-: mit Indometacin

7	8	9	10	11	12
○	○	○	○	○	○
○	○	○	○	○	○

Abb. 20: Hund Nr. 11
 Schema des in die Inkubationsvorrichtung
 unter die Inkubationskammern 7 - 12
 (A. abdominalis) eingespannten Gefäßes.
 Die Prothese liegt unter den Inkubations-
 kammern 9 - 11.

	7	8	9	10	11	12
o	o	o	o	o	o	o
a	o	o	o	o	o	o
b	o	o	o	o	o	o
c	+	+	+	+	+	+
d	+	+	+	+	+	+
e	+	+	+	+	+	+

Abb. 21: Hund Nr. 11
 Pipettierschema
 Inkubationskammern 7 - 12 (A. abdominalis)
 Inkubationskammern 9 - 11 (Prothese)
 Pipettierschritte 0 u. a - e
 +: mit AA
 0: ohne AA

Die Inkubate werden eingefroren und anschließend durch Radio-Immun-Assay (RIA, Firma NEN Research Products) nach Anleitung des Herstellers bestimmt. Da das Prostazyklin PGI₂ sehr instabil ist (Halbwertszeit ca. drei Minuten), wird über den RIA das stabilere Hydrolyseprodukt von PGI₂, 6-Keto-Prostaglandin F₁ α gemessen.

3.2.4.4. Histologie

3.2.4.4.1. Lichtmikroskopie

Für die lichtmikroskopische Begutachtung werden die Gewebeproben aus Arterien und Arterienersatz in 6 %igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schichtdicke der Schnitte beträgt 5 Mikrometer. Folgende Färbemethoden kommen zur Anwendung:

Hämatoxilin-Eosin (HE), Elastica-van Gieson (EvG) und Giemsa (G). Die Präparate sind überwiegend Längsschnitte.

3.2.4.4.2. Transmissions-Elektronenmikroskopie

Die Gefäßproben werden mit 6,25 %igem Glutaraldehyd vorfixiert, anschließend mit Sörensen-Puffer gespült und dann mit 2 %igem Osmium nachfixiert. Die Proben werden nach nochmaligem Spülen mit Sörensen-Puffer über eine aufsteigende Acetonreihe dehydriert, in Epon 812 eingebettet und zwei bis vier Tage bei 60 °C polymerisiert. Semidünnschnitte von 1 Mikro-

meter werden auf Objektträger aufgebracht und mit Azur-II-Lösung gefärbt. Nach lichtmikroskopischer Selektion werden Ultradünnschnitte (50 bis 80 Å) angefertigt, auf Kupfernetzen aufgezogen und mit 2 %igem Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert, ehe die elektronenmikroskopische Darstellung erfolgt (85).

3.2.4.4.3. Rasterelektronenmikroskopie

Nach Spülung mit Ringer-Lactat werden die Gewebeproben in frisch angesetzte und gekühlte Fixationslösung verbracht. Diese Lösung besteht aus einem Puffergemisch (Natriumhydrogenphosphat-Puffer, Natriumhydroxyd-Puffer) und Glutaraldehyd im Verhältnis 24 : 1.

Das Gewebe wird 24 Stunden fixiert. Die Schnitte werden über eine aufsteigende Alkoholreihe entwässert und nach dreistündiger CO_2 -Trocknung mit Leitsilber auf Objektträger geklebt. Die Schichtdicke der Gold-Ionen, mit denen das Objekt anschließend bedampft wird (Besputterung), sollte zwischen 100 Å und 500 Å liegen. Bis zur Beurteilung unter dem Mikroskop verbleiben die Präparate in einer Vakuum-Box (101).

3.2.4.5. Rechnerische Auswertung

Auf eine rechnerische Auswertung der Ergebnisse wird verzichtet, weil bei acht biochemisch untersuchten Prothesen nur drei durchgängig sind, von denen eine für die elektronenoptische Untersuchung verwendet wird und daher vor allem für die biochemischen Messungen nicht zur Verfügung steht.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Fallbeschreibungen

Nachfolgend sind die angiographischen, biochemischen und histologischen Befunde der einzelnen Hunde aufgeführt.

3.3.1.1. Hund Nr. 1, männlich, Gewicht 15 kg, Kontrollhund, nicht operiert

3.3.1.1.1. Angiographie

Eine Angiographie ist nicht vorgenommen worden.

3.3.1.1.2. Biochemische Untersuchung

Prostazyklinbestimmung der Aorta thoracalis am 12.2.1986.

Die Tabelle 2 zeigt die Prostazyklinsynthese in den Inkubationskammern 8, 9, 10, 11 und 12 bei den Pipettierschritten 0, a, b, c, d, e unstimuliert mit Hepes-Puffer (0) und stimuliert mit Arachidonsäure (+). Die unstimulierten Zellen weisen Werte zwischen 12,2 und 60,9 pg/250 μ l/mm²/2 min auf, die stimulierten Zellen zwischen 16,2 und 69,0 pg/250 μ l/mm²/2 min.

Die Kurven in Abb. 22 zeigen die Prostazyklinsynthese in den

Tab. 2: Hund Nr. 1

Vergleich der Prostazyklinwerte
in den Inkubationskammern 8-12
(Aorta thoracalis) bei den Pi-
pettierschritten 0 und a-e mit
der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$.

	8	9	10	11	12
0	17,9	44,7	36,7	60,9	52,0
a	45,5	20,8	17,9	17,4	30,2
b	40,6	13,6	14,5	16,9	21,1
c	16,2	39,0	12,3	12,2	20,6
d	42,2	47,1	36,5	69,0	33,6
e	37,4	31,3	28,6	43,0	31,7

Prostazyklinsynthese

Hund 1

— Stimuliert
--- Unstimuliert

$\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$.

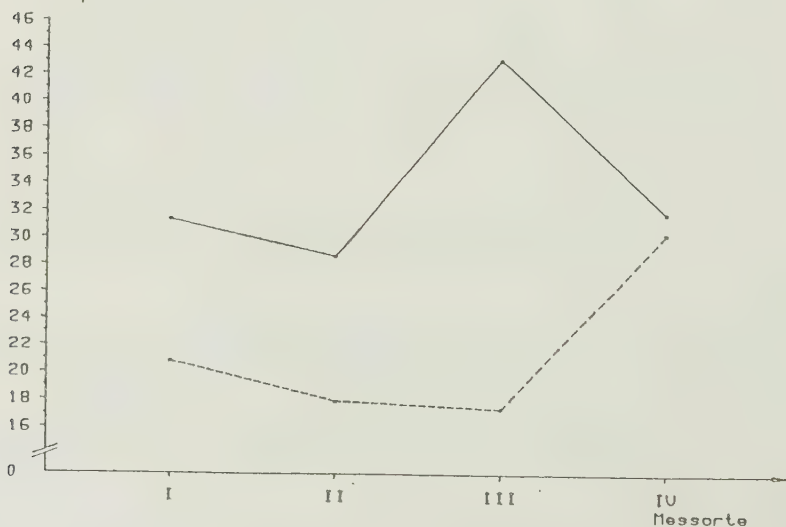


Abb. 22: Die Meßorte I-IV entsprechen den Inkubationskammern 9-12 bei den Pipettierschritten a und e.

Inkubationskammern 9, 10, 11 und 12 bei Pipettierschritt a und e. Die Inkubationskammern 9, 10, 11 und 12 entsprechen den Meßorten I, II, III und IV. Die Werte der stimulierten Zellen an den Meßorten I, II und IV liegen im Bereich von 30 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min, am Ort III bei 45 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min. Die Werte der unstimulierten Zellen sind bei I, II und III im Bereich von 20 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min, bei IV nähert sich der Wert dem der stimulierten Zellen an.

3.3.1.1.3. Morphologische Untersuchung

Der histologische Schnitt zeigt keine Besonderheiten (Abb. 23 a). Zum Vergleich ist in Abb. 23 b der histologische Schnitt einer nicht implantierten Prothese dargestellt.

3.3.1.2. Hund Nr. 2, weiblich, Gewicht 15 kg, Kontrollhund, nicht operiert

3.3.1.2.1. Angiographie

Eine Angiographie ist nicht vorgenommen worden.

3.3.1.2.2. Biochemische Untersuchung

Prostazyklinbestimmung der Aorta thoracalis am 19.2.1986.
Die Tabelle 3 zeigt die Prostazyklinsynthese in den Inkuba-



Abb. 23 a: Hund Nr. 1
Aorta abdomi-
nalis
EvG, 50x



Abb. 23 b: Implantierte Prothese aus der
Arteria carotis communis des Kalbes.
Kollagen und elastische Elemente (EvG, 50x)

Tab. 3: Hund Nr. 2

Vergleich der Prostazyklinwerte
in den Inkubationskammern 8-12
(Aorta thoracalis) bei den Pi-
petterschritten b und c mit
der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$.

	8	9	10	11	12
b	16,9	16,9	26,6	14,9	16,2
c	81,2	97,4	93,4	81,2	101,0

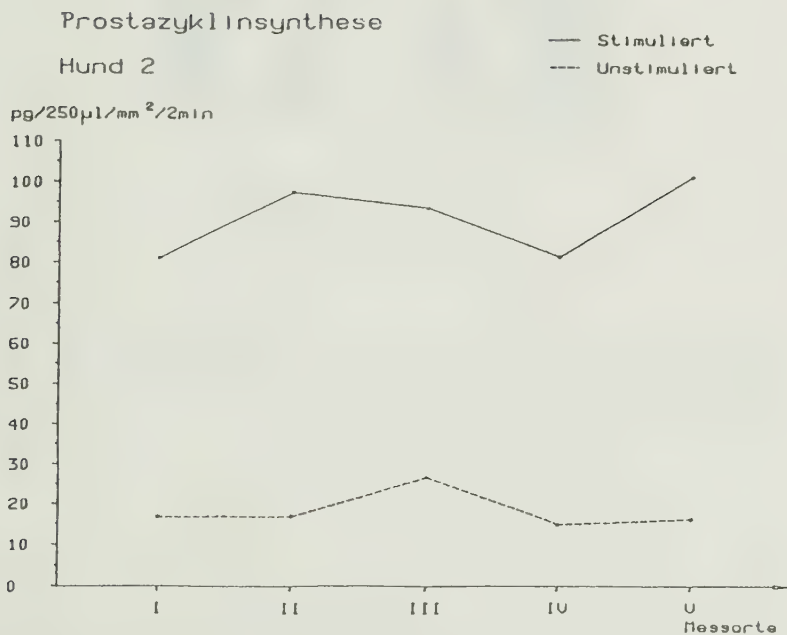


Abb. 24: Die Meßorte I-V entsprechen den Inkubationskammern 8-12 bei den Pi-petterschritten b und c

tionskammern 8, 9, 10, 11, 12 bei den Pipettierschritten b (unstimuliert 0) und c (stimuliert +). Die Werte der unstimulierten Zellen liegen im Bereich von 14,9 bis 25,6 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2 \text{ min}$, die Werte der stimulierten Zellen im Bereich von 81,2 bis 101,1 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2 \text{ min}$.

Die Kurven in Abb. 24 zeigen die Prostazyklinsynthese in den Inkubationskammern 8, 9, 10, 11, 12 entsprechend der Meßorte I, II, III, IV, V bei den Pipettierschritten b und c. Die Werte sind mit denen aus Tabelle 3 identisch.

3.3.1.2.3. Morphologische Untersuchung

Der histologische Schnitt zeigt keine Besonderheiten.

3.3.1.3. Hund Nr. 3, männlich, Gewicht 27 kg, Kontrollhund, nicht operiert

3.3.1.3.1. Angiographie

Eine Angiographie wird am 13.5.1986 durchgeführt. Sie zeigt eine durchgängige Aorta abdominalis mit einheitlichen Durchmessern ohne Besonderheiten (Abb. 25).

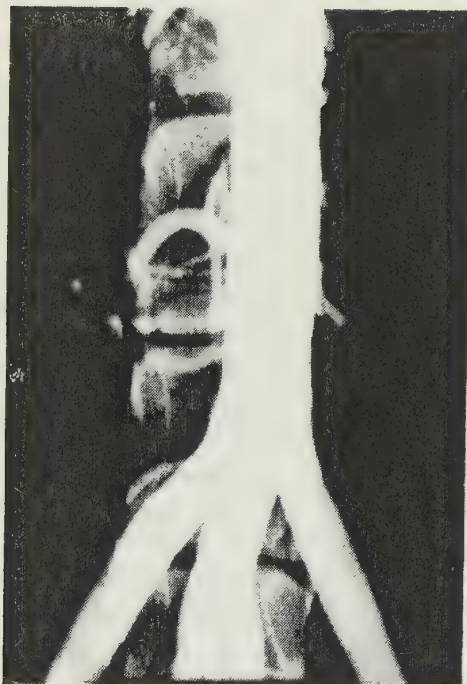


Abb. 25: Hund Nr. 3
Angiographie vom 13.5.1986
Durchgängige A. abdominalis ohne Besonderheiten

3.3.1.3.2. Biochemische Untersuchung

Prostazyklinbestimmung der Aorta thoracalis und der Aorta abdominalis am 22.5.1986. Die Tabelle 4 zeigt die Prostazyklinthese der Aorta thoracalis in den Inkubationskammern 3, 4, 5 und der Aorta abdominalis in den Inkubationskammern 7, 8, 9 bei den Pipettierschritten 0, a, b, c, d, e unstimuliert (0), mit AA stimuliert (+) und mit Indometacin gehemmt (-). Bei der Aorta thoracalis liegen die Werte der unstimulierten Zellen im Bereich von 1,5 bis 5,4 pg/250 μ l/mm²/2 min. Der Wert der durch Indometacin gehemmten Zellen in der Inkubationskammer 3 bei Pipettierschritt a beträgt 1,4 pg/250 μ l/mm²/2 min. Die entsprechenden Werte bei den Pipettierschritten b, c, d und e liegen außerhalb der Standardkurve unter 0,3 pg/250 μ l/mm²/2 min und sind daher nicht genauer bestimmt. Die stimulierten Zellen zeigen Werte von 19,7 bis 53,6 pg/250 μ l/mm²/2 min. Die Prostazyklinwerte der Aorta abdominalis liegen ohne Stimulation zwischen 11,2 und 31,7 pg/250 μ l/mm²/2 min. Nach Stimulation steigen die Werte in einen Bereich von 57,8 bis 128,3 pg/250 μ l/mm²/2 min.

Die Kurven in Abb. 26 zeigen die Prostazyklinsynthese der Aorta abdominalis in den Inkubationskammern 7, 8, 9, entsprechend den Meßorten I, II und III bei Pipettierschritt a und c. Die Werte ohne Stimulation der Zellen liegen bei ca. 20 pg/250 μ l/mm²/2 min, während sich die Werte mit Stimulation der Zellen auf einen Bereich von ca. 110 bis 120 pg/250 μ l/mm²/2 min. erhöhen.

Tab. 4: Hund Nr. 3

Vergleich der Prostazyklinwerte in den Inkubationskammern 3-5 (Aorta thoracalis) und 7-9 (Aorta abdominalis) bei den Pipettierschritten 0 und a-e mit der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$.

	3	4	5	7	8	9
0	1,46	3,07	2,58	31,67	5,28	11,8
a	1,40	53,6	5,20	20,4	19,7	18,9
b	< 0,325	34,4	5,44	31,2	11,6	11,2
c	< 0,325	25,4	3,41	109,1	128,3	107,2
d	< 0,325	22,6	3,91	87,7	102,3	92,6
e	< 0,325	19,7	3,17	57,8	73,1	66,6

Prostazyklinsynthese

Hund 3

— Stimuliert
--- Unstimuliert

$\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$

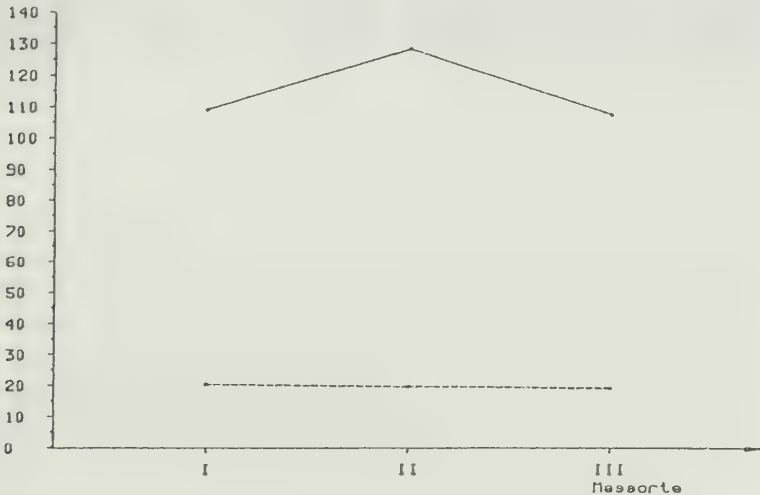


Abb. 26: Die Meßorte I-III entsprechen den Inkubationskammern 7-9 bei den Pipettierschritten a und c.

3.3.1.3.3. Morphologische Untersuchung

Eine histologische Untersuchung wird nicht vorgenommen.

3.3.1.4. Hund Nr. 4, weiblich, Gewicht 25 kg
Prothesenimplantation am 25.11.1980

3.3.1.4.1. Angiographie

Eine erste Angiographie der Aorta abdominalis wird am 8.7.1981 acht Monate nach Implantation durchgeführt. Sie zeigt eine durchgängige Prothese mit kleinerem Durchmesser als die Aorta abdominalis. Der Bereich der proximalen und distalen Anastomose weist Einziehungen auf (Abb. 27). Bei der zweiten Angiographie vom 16.4.1986 ist die Prothese nicht mehr durchgängig und wird von Kollateralen umgangen (Abb. 28).

3.3.1.4.2. Biochemische Untersuchung

Prostazyklinbestimmung der Aorta thoracalis am 17.4.1986. Die Tabelle 5 zeigt die Prostazyklinsynthese der Aorta thoracalis in den Inkubationskammern 8, 9, 10, 11, 12 bei den Pipettierschritten 0, a, b, c, d, e von unstimulierten Zellen (0), durch AA stimulierte Zellen (+) und durch Indometacin



Abb. 27



Abb. 28

Abb. 27: Hund Nr. 4
 Angiographie vom 8.7.1981
 Durchgängige Prothese
 Durchmesser kleiner als der der Aorta abdominalis
 Einziehungen an der proximalen und distalen Anastomose.

Abb. 28: Hund Nr. 4
 Angiographie vom 16.4.1986
 Nichtdurchgängige Prothese
 Kollateralbildung

Tab. 5: Hund Nr. 4

Vergleich der Prostazyklinwerte
in den Inkubationskammern 8-12
(Aorta thoracalis) bei den Pi-
pettierschritten 0 und a-e mit
der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$.

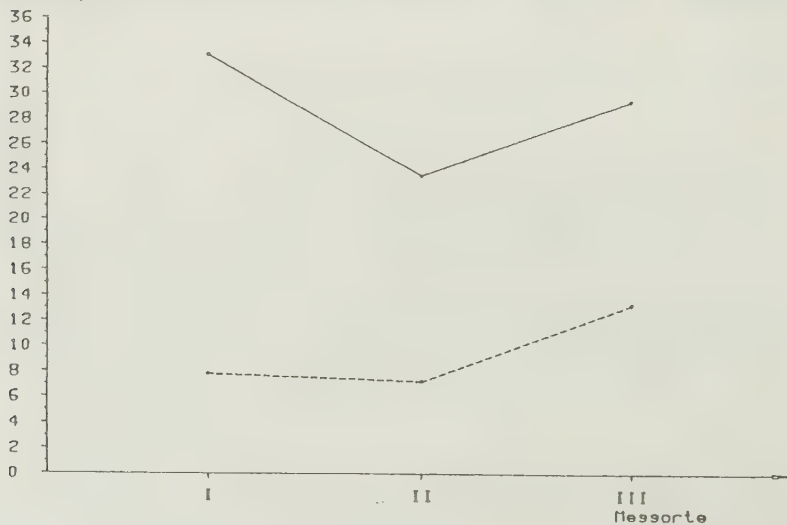
	8	9	10	11	12
0	12,1	11,5	10,4	11,2	20,0
a	4,63	4,87	7,8	7,2	13,2
b	1,66	2,52	31,2	2,44	5,3
c	1,02	1,55	35,7	12,7	3,8
d	1,56	1,21	24,7	20,5	4,63
e	2,08	1,85	33,0	23,4	29,2

Prostazyklinsynthese

Hund 4

— Stimuliert
- - - - - Unstimuliert

$\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$



gehemmte Zellen (-). Der Wertebereich der Synthese unstimulierter Zellen erstreckt sich von ca. 2,4 bis ca. 13,5 pg/250 $\mu\text{l/mm}^2$ /2 min. Der Wert in der Inkubationskammer 12 bei Pipettierschritt 0 liegt mit 20,0 pg/250 $\mu\text{l/mm}^2$ / 2 min außerhalb dieses Bereichs. Die stimulierten Zellen synthetisieren Prostazyklin in einem Bereich von 12,7 bis 35,7 pg/250 $\mu\text{l/mm}^2$ / 2 min. Die Werte der gehemmten Zellen schwanken zwischen 1,0 und 4,9 pg/250 $\mu\text{l/mm}^2$ /2 min.

Die Kurven in Abb. 29 zeigen die Prostazyklinsynthese der Aorta thoracalis in den Inkubationskammern 10, 11, 12 entsprechend den Meßorten I, II, III bei Pipettierschritt a und e. Die Werte der Syntheseleistung der unstimulierten Zellen liegen zwischen ca. 8 und 13 pg/250 $\mu\text{l/mm}^2$ /2 min, die der stimulierten Zellen zwischen ca. 24 und 33 pg/250 $\mu\text{l/mm}^2$ / 2 min.

3.3.1.4.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: Wie bereits bei der Angiographie zu sehen ist, teilt sich die Aorta in zwei größere Gefäße auf. In der derben Prothese ist fester Inhalt tastbar, sie ist nicht durchströmt.

Lichtmikroskopisch: Das Lumen der Prothese füllt ein nicht organisierter Thrombus aus. Stellenweise finden sich zwischen Media und Adventitia ausgedehnte Kalkeinlagerungen. Die Media ist völlig zellfrei, in die Adventitia der Prothese wandern vom umgebenden Bindegewebe aus einige polygonale Zellen ein.

3.3.1.5. Hund Nr. 5, männlich, Gewicht 25 kg,
Prothesenimplantation am 22.1.1981

3.3.1.5.1. Angiographie

Am 26.2.1986 wird eine Angiographie der Aorta abdominalis durchgeführt. Der Prothesenbereich stellt sich nicht dar. Vor der proximalen Anastomose zweigen zwei größere Kollateralstämme ab, die sich in mehrere kleinere Kollateralarterien aufzweigen.

3.3.1.5.2. Biochemische Untersuchung

Prostazyklinbestimmung der Aorta thoracalis am 27.2.1986. Die Tabelle 6 zeigt die Prostazyklinsynthese in den Inkubationskammern 8, 9, 10, 11, 12 bei den Pipettierschritten b unstimuliert (0) und c stimuliert (+). Die Werte der unstimulierten Zellen liegen im Bereich von 2,4 bis 3,9 pg/ 250 μ l/ mm^2 /2 min, die Werte der stimulierten Zellen schwanken zwischen 34,4 und 58,5 pg/250 μ l/ mm^2 /2 min.

Die Kurven in Abb. 30 zeigen die Prostazyklinsynthese der Aorta thoracalis in den Inkubationskammern 8, 9, 10, 11, 12 entsprechend den Meßorten I, II, III, IV und V bei den Pipettierschritten b und c. Die Werte entsprechen den bei Tabelle 6 genannten.

Tab. 6: Hund Nr. 5
Vergleich der Prostazyklinwerte
in den Inkubationskammern 8-12
(Aorta thoracalis) bei den Pi-
pettierschritten b und c mit
der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$.

	8	9	10	11	12
b	3,18	3,9	3,67	2,78	2,35
c	43,2	57,2	47,1	58,5	34,4

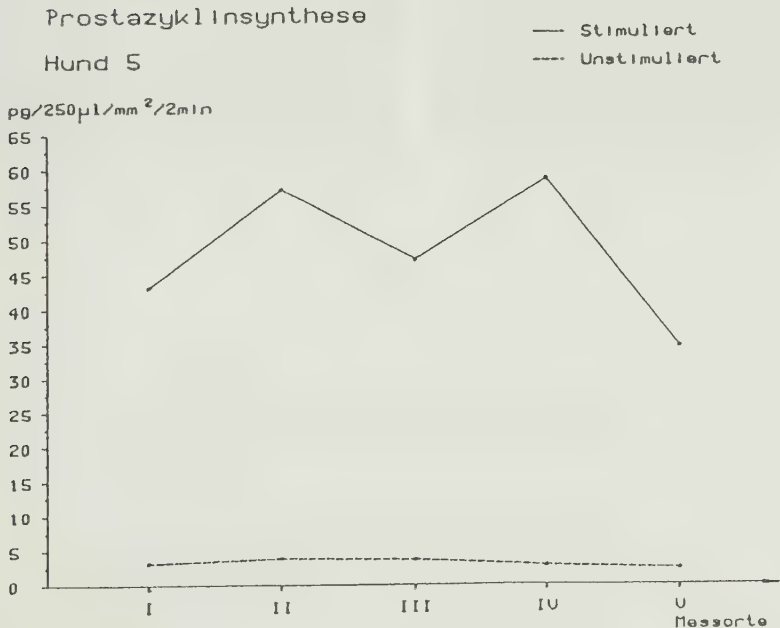


Abb. 30: Die Meßorte I-V entsprechen den Inkubationskammern 8-12 bei den Pipettierschritten b und c.

3.3.1.5.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: Im Prothesenbereich findet sich ein weißer, harter Strang, in dessen Umgebung zahlreiche Kollateralgefäße durchströmt werden. Die Prothese ist verschlossen.

Lichtmikroskopisch: Ein Querschnitt in der Prothesenmitte zeigt ein das Gefäßlumen nahezu ausfüllendes, zellarmes Bindegewebe. Besonders im Zentrum sind mehrere Verkalkungszonen anzutreffen. An vielen Stellen sind Blutansammlungen zwischen der Gefäßwand und dem organisierten Thrombus zu finden. Hier ist die Intima verdickt. Am Übergang zur Media ist ein nahezu geschlossener Verband von elastischen Membranen ausgebildet. Die gut ausgebildete Media hat zahlreiche elastische Fasern eingelagert, die sich am Übergang zur Adventitia zu Lamellen verdichten. In der Adventitia sind wenige elastische Elemente und zahlreiche Blutgefäße vorhanden. Reste von Prothesenstrukturen sind nicht feststellbar (Abb. 31 und 32).

Im Bereich der proximalen Anastomose ist das Lumen durch zellarmes Bindegewebe mit unterschiedlich großen Verkalkungsherden vollständig verschlossen. Alle Prothesenschichten sind völlig zellfrei, jedoch befinden sich im umgebenden Bindegewebe zahlreiche Rundzellansammlungen.

3.3.1.6. Hund Nr. 6, weiblich, Gewicht 25 kg,
Prothesenimplantation am 5.2.1981



Abb. 31

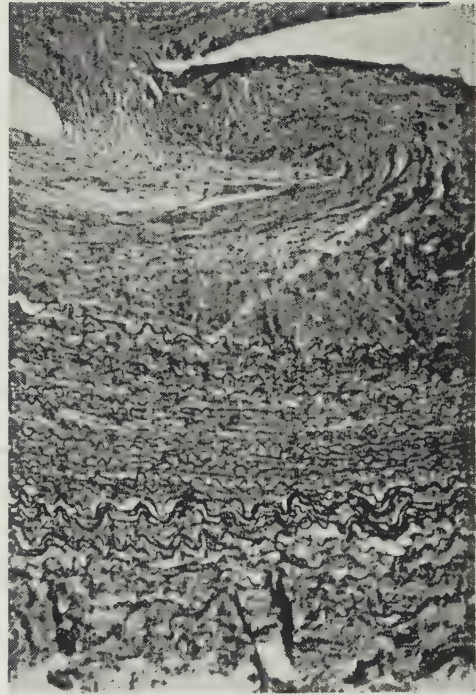


Abb. 32

Abb. 31: Hund Nr. 5
 Prothesenmitte
 gut organisierter Wandaufbau
 Das Lumen ist überwiegend durch Bindegewebe ausgefüllt
 EvG, 5x

Abb. 32: Hund Nr. 5
 Prothesenmitte, Ausschnitt aus Abb. 31 (unten)
 Elastische Membranen in der Intima
 Der Intima sitzt ein organisierter Thrombus an
 EvG, 50x

3.3.1.6.1. Angiographie

Am 26.2.1986 wird die Aorta abdominalis angiographiert. Die Prothese ist verschlossen und vor der proximalen Anastomose zweigen zahlreiche Kollateralen ab.

3.3.1.6.2. Biochemische Untersuchung

Prostazyklinbestimmung der Aorta thoracalis am 27.2.1986. Die Tabelle 7 zeigt die Prostazyklinsynthese in den Inkubationskammern 8, 9, 10, 11, 12 bei den Pipettierschritten b unstimuliert (0) und c stimuliert (+). Der Bereich der Synthesewerte der unstimulierten Zellen erstreckt sich von 2,0 bis 5,8 pg/250 μ l/mm²/2 min, der stimulierten Zellen von 18,8 bis 42,5 pg/250 μ l/mm²/2 min.

Die Kurven in Abb. 33 zeigen die Prostazyklinsynthese der Aorta thoracalis in den Inkubationskammern 8, 9, 10, 11, 12 entsprechend den Meßorten I, II, III, IV, V bei den Pipettierschritten b und c. Die Werte entsprechen den bei Tabelle 7 genannten.

3.3.1.6.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: An beiden Anastomosen geht die normale Gefäßwand ohne Einengungen in die Prothese über. Die Prothesenmitte jedoch ist dünn und fest. Den Prothesenbereich überbrücken mehrere Kollateralen.

Tab. 7: Hund Nr. 6
Vergleich der Prostazyklinwerte
in den Inkubationskammern 8-12
(Aorta thoracalis) bei den Pi-
pettierschritten b und c mit
der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$.

	8	9	10	11	12
b	2,01	3,49	5,8	5,1	3,37
c	18,8	42,5	31,7	34,1	33,0

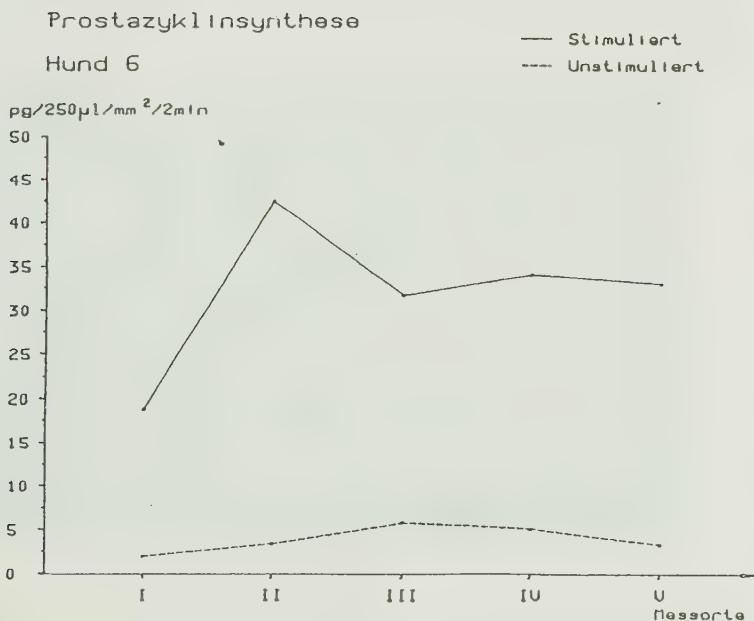


Abb. 11: Die Messorte I-V entsprechen den Inkubationskammern 8-12 bei den Pipettierschritten b und c.

Lichtmikroskopisch: Die Prothese ist von einem Thrombus ausgefüllt, der an den Anastomosen bereits bindegewebig organisiert wird. In die Prothese sind nur an wenigen Stellen einige Kollagenfasern eingelagert, im übrigen ist sie völlig zellfrei (Abb. 34 und 35).

3.3.1.7. Hund Nr. 7, männlich, Gewicht 24 kg,
Prothesenimplantation am 25.11.1980

3.3.1.7.1. Angiographie

Eine erste Angiographie der Aorta abdominalis wird am 1.7.1981 durchgeführt. Die Prothese erscheint sieben Monate nach Implantation deformiert und elongiert. Proximal und distal sind Ausbuchtungen (beginnendes Aneurysma) zu erkennen. Die Prothese ist durchgängig (Abb. 36). Bei der zweiten Angiographie am 26.2.1986 wird der Prothesenteil der Aorta abdominalis nicht durchströmt. Im Bereich der proximalen Anastomose gehen Kollateralen ab (Abb. 37).

3.3.1.7.2. Biochemische Untersuchung

Die Bestimmung der Prostazyklinsynthese wird nicht vorgenommen, weil die Prothese für die elektronenoptische Untersuchung verwendet wird und daher für die biochemischen Messungen nicht zur Verfügung steht.

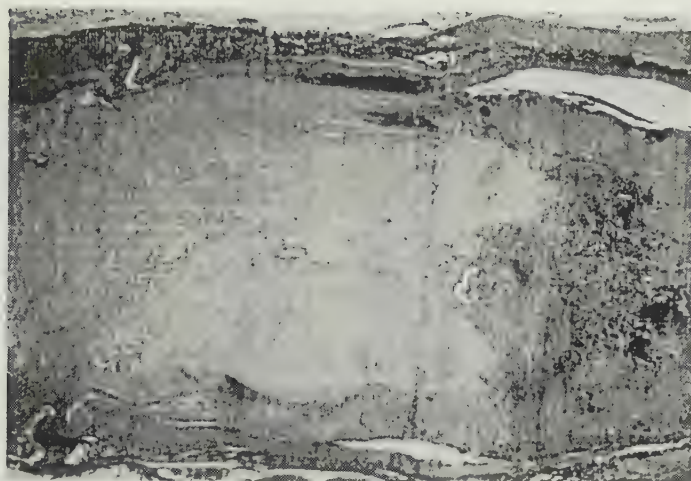


Abb. 34: Hund Nr. 6
 Proximaler Anastomosenbereich der Prothese
 Prothesenwand vollständig erhalten
 Lumen durch Thrombus ausgefüllt
 EvG, 5x

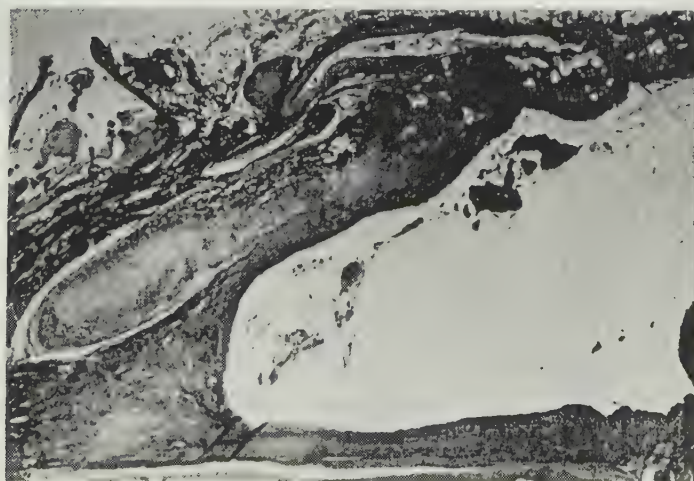


Abb. 35: Hund Nr. 6
 Distaler Anastomosenbereich der Prothese
 Mit Bindegewebe ausgefülltes Lumen
 Anschließende Aorta durchgängig
 EvG, 5x



Abb. 36



Abb. 37

Abb. 36: Hund Nr. 7 vom 1.7.1981
 Angiographie vom 1.7.1981
 Durchgängige Prothese mit proximalen und
 distalen Ausbuchtungen.

Abb. 37: Hund Nr. 7
 Angiographie vom 26.2.1982
 Nicht durchströmte Prothese
 Kollateralkreislauf

3.3.1.7.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: Der Durchmesser der Prothese ist sehr unterschiedlich, sie ist nicht durchströmt. Nach Längsteilung läßt sich aus dem Lumen eine dunkelfarbene Masse entfernen (Abb. 38 und 39).

Lichtmikroskopisch: Der Wandaufbau im Prothesenbereich ist sehr uneinheitlich. Die Lumenseite ist zerklüftet und überwiegend ohne abschließenden Zellverband. Es zeigt sich in allen Wandbereichen der Prothese eine außerordentliche Zellarmut. In die Media der Prothese sind nur wenige polygonale Zellen eingewandert. Dazwischen liegen verschieden große Verkalkungsherde. Der Adventitiabereich der Prothese weist gut organisierte Vasa vasorum auf (Abb. 40, 41, 42 und 43).

Elektronenmikroskopisch: Die Prothesenwand ist über die gesamte Dicke häufig völlig azellulär oder enthält nur noch Detritus und kaum noch zu klassifizierende Zellen. Vereinzelte spin-delige Zellelemente dürften Resten glatter Muskelzellen entsprechen. Ansonsten fällt auf, daß elastisches Material vollkommen fehlt und auch typisches Kollagen nicht vorhanden ist (Abb. 44 und 45).

3.3.1.8. Hund Nr. 8, männlich, Gewicht 24 kg
Prothesenimplantation am 26.2.1981

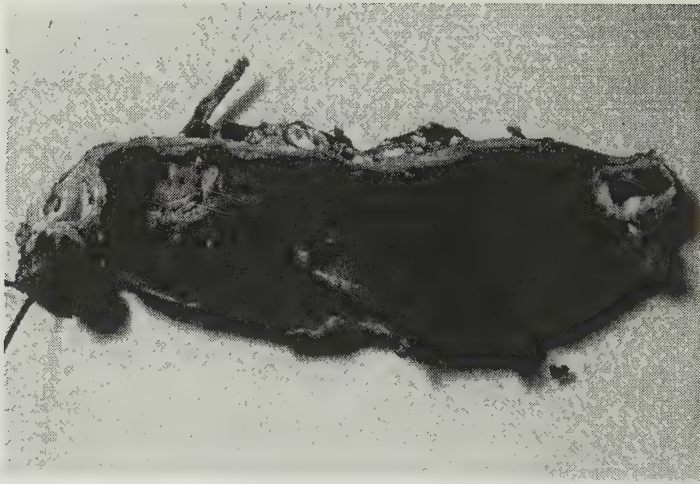


Abb. 38: Hund Nr. 7
Prothese nach Längsteilung
mit Inhalt



Abb. 39: Hund Nr. 7
Prothese nach Längsteilung
ohne Inhalt

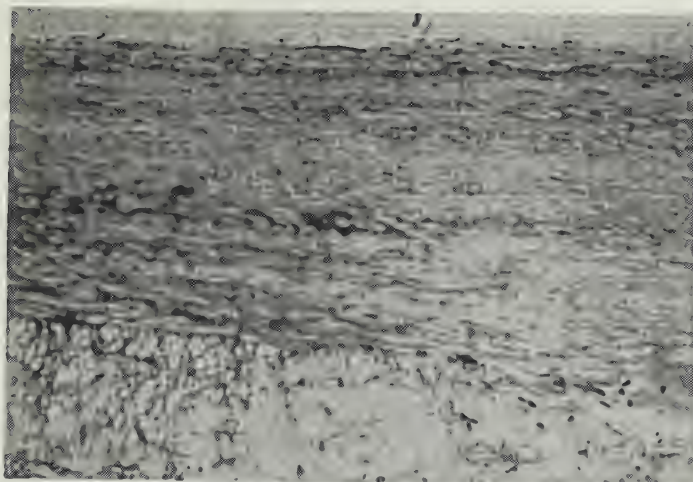


Abb. 40: Hund Nr. 7
 Prothesenbereich
 Senkrecht aufeinanderstehende Zellschichten
 glatter Muskulatur
 Giemsa, 41x



Abb. 41: Hund Nr. 7
 Prothesenbereich
 Deutliche Adventitia mit Blutgefäßen
 Giemsa, 26x

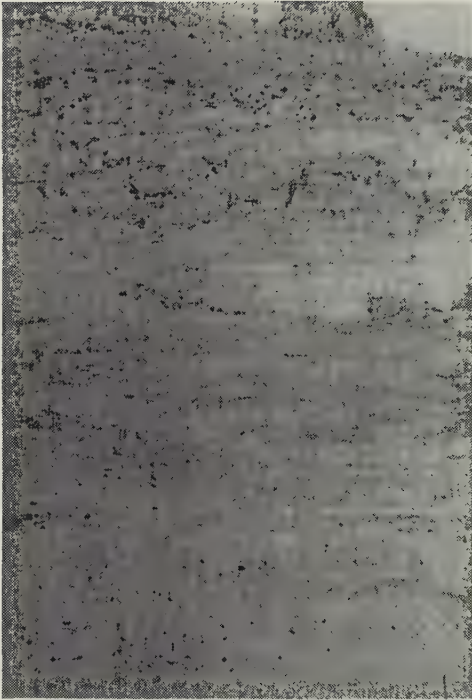


Abb. 42: Hund Nr. 7
Prothesenbereich
Kein klarer Zellaufbau
Giemsa, 26x

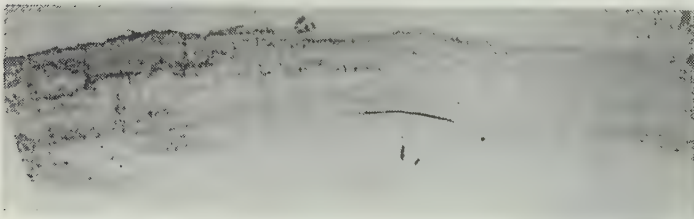


Abb. 43: Hund Nr. 7
Prothese
Bereiche mit Zellresten und gänzlich azelluläre
Abschnitte
Giemsa, 64x

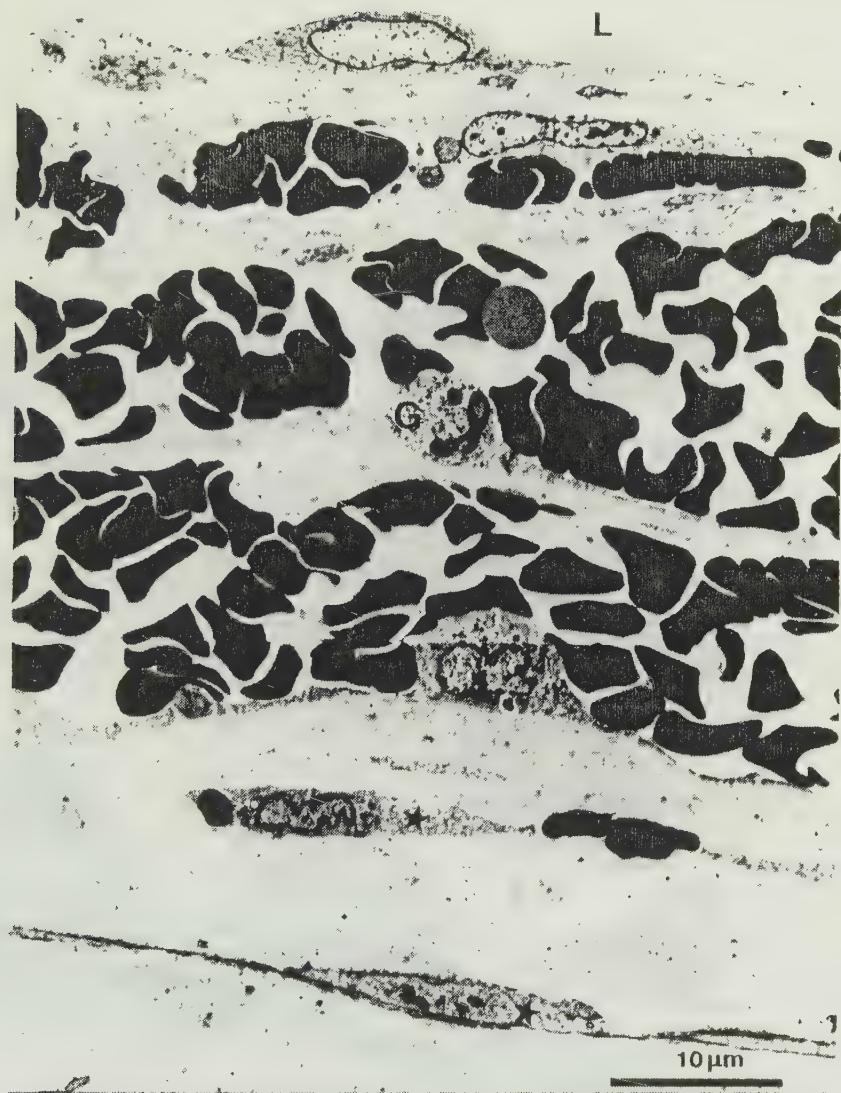


Abb. 44: Hund Nr. 7

Übersichtsaufnahme der infolge massiver Erythrozyten-Invasion erheblich verbreiterten Intima, die jedoch hier einen geschlossenen Endothelverband aufweist. Strukturierte interzelluläre Bestandteile wie kollagene oder elastische Fasern fehlen vollkommen. Die mit Stern (*) markierten Zellen könnten zugrundegehende Mediamyozyten sein.

L = Lumen; G = Granulozyt; TEM 3.200x

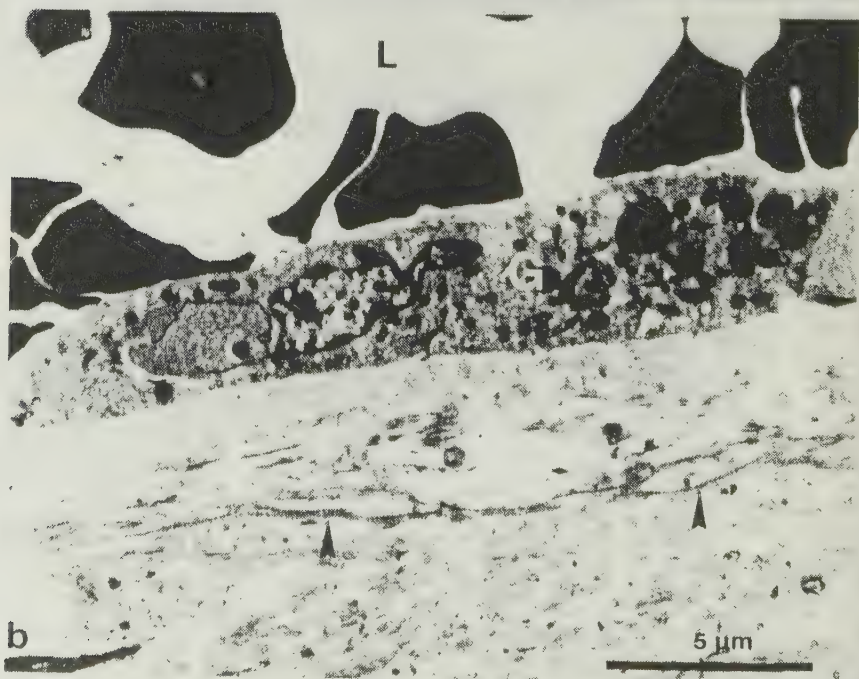


Abb. 45: Hund Nr. 7

Zwei elektronenmikroskopische Aufnahmen der Intima aus derselben Prothese wie in Abb. 44

- a) Zwischen zwei strukturell intakten Endothelzellen (E) erkennt man eine 4 μm breite Lücke (*). Der subendotheliale Raum ist von zahlreichen Erythrozyten infiltriert und enthält keine elastischen oder kollagenen Fasern.
L = Lumen; TEM 6.000x

- b) Ein Endothel fehlt hier vollkommen und an seine Stelle treten geformte Elemente des Blutes, in diesem Fall ein neutrophiler Granulozyt (G). Im daruntergelegenen Bindegewebsraum erkennt man einige faserige Elemente (►), die eine diskrete Querstreifung erkennen lassen. Diese Bänderung ist aber wesentlich gröber als die des typischen Kollagens.
L = Lumen; TEM 7.400x

3.3.1.8.1. Angiographie

Die Aorta abdominalis wird am 13.5.1986 angiographiert. Es haben sich im Bereich der proximalen Anastomose viele Kollateralen gebildet, die sich weitläufig verzweigen. Die Prothese ist verschlossen. Kurz nach der Angiographie stirbt der Hund. Die Ursache kann nicht geklärt werden.

3.3.1.8.2. Biochemische Untersuchung

Die Bestimmung der Prostazyklinsynthese kann nicht vorgenommen werden.

3.3.1.8.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: Kurz nach der proximalen Anastomose wird die Prothese bis zur distalen Anastomose zu einem dünnen Strang. Die anschließende Aorta zeigt einen normalen Durchmesser.

Lichtmikroskopisch: Im Bereich der Anastomosen füllt ein je ca. 1 cm langer Bindegewebspfropf das Lumen der Aorta und der Prothese aus. Die Prothese selbst ist kollabiert und insgesamt zellfrei.

3.3.1.9. Hund Nr. 9, weiblich, Gewicht 26 kg,
Prothesenimplantation am 26.2.1981

3.3.1.9.1. Angiographie

Erste Angiographie am 8.7.1981, fünf Monate nach Implantation. Die Prothese weist einen etwas kleineren Durchmesser als das Gefäß auf. Sie ist geradlinig und durchgängig (Abb. 46).

Zweite Angiographie am 26.2.1986. Der Durchmesser der Prothese ist etwas kleiner als der Durchmesser der Aorta. Die Prothese ist geradlinig und durchströmt (Abb. 47).

3.3.1.9.2. Biochemische Untersuchung

Die Bestimmung der Prostazyklinsynthese wird nicht vorgenommen, weil die Prothese für die elektronenoptische Untersuchung verwendet wird und daher für die biochemischen Messungen nicht zur Verfügung steht.

3.3.1.9.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: Bei der Entnahme hat die Prothese einen etwas kleineren Durchmesser als die Aorta. Das Lumen ist frei. Trotz freier Durchgängigkeit ist die Struktur der Prothesenwand nicht über die gesamte Rohrlänge einheitlich (Abb. 48).

Lichtmikroskopisch: Stellenweise ist im Prothesenbereich die Gefäßwand wie die normale Aorta aufgebaut (Abb. 49). Die Prothesenstruktur ist nicht mehr zu erkennen. Lumenseitig ragen

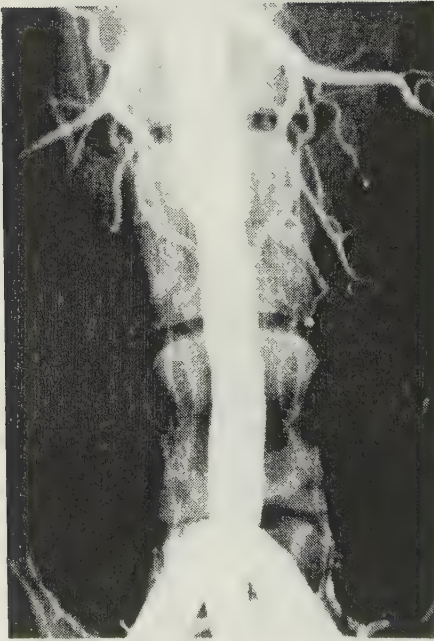


Abb. 46

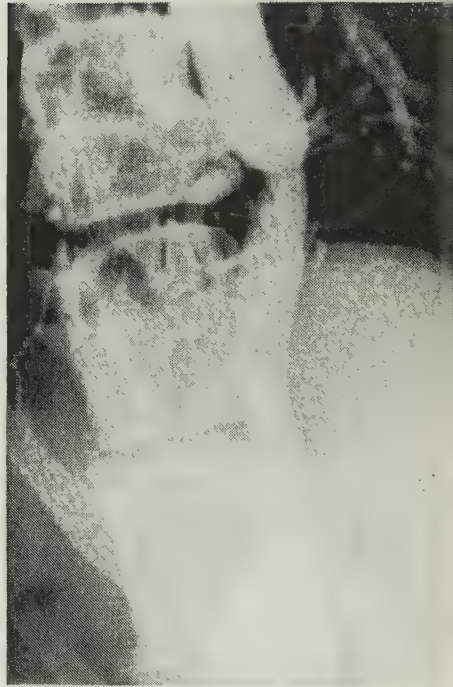


Abb. 47

Abb. 46: Hund Nr. 9
Angiographie vom 8.7.1981
Durchgängige Prothese
Durchmesser etwas kleiner als der des Gefäßes

Abb. 47: Hund Nr. 9
Angiographie vom 26.2.1986
Durchgängige Prothese
Durchmesser kleiner als der des Gefäßes



Abb. 48: Hund Nr. 9
Prothese nach Längsteilung ohne Inhalt

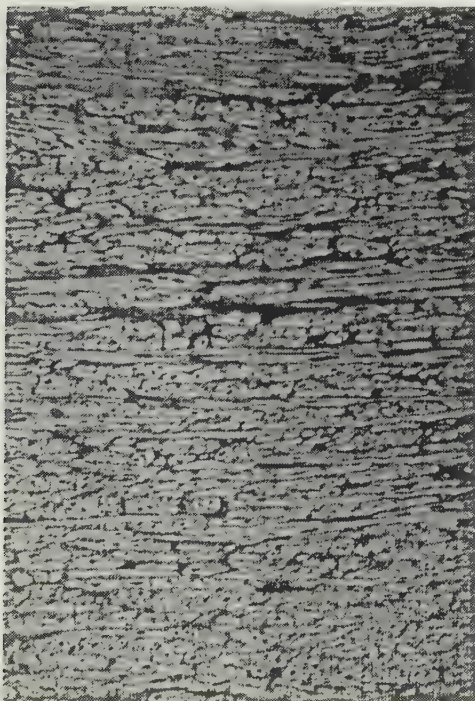


Abb. 49: Hund Nr. 9
Prothesen-
bereich
Gut organi-
sierte Pro-
thesenwand
Giemsa, 64x

einzelne Zellkerne empor. Im subendothelialen Gewebe liegen teilweise Erythrozytensammlungen.

Über große Strecken gibt es Areale, in denen die Gefäßwand aus dichtgepackten Lagen glatter Muskelzellen besteht, die deutlich durch Basalmembranen sowie kollagene Fasern gegeneinander abgegrenzt werden. Im Unterschied zur originären Aorta ist der regelmäßige Wechsel von elastischen Fasern und glatter Muskulatur zugunsten der Muskulatur verschoben (Abb. 50). Die Adventitia besteht aus dichten Kollagen- und elastischen Fasern mit zahlreichen Vasa vasorum in ihrer Außenschicht (Abb. 51). Daneben liegen auch weniger gut durchgebaute Prothesenabschnitte vor. Wenige Bindegewebs- und Muskelzellen sind ungeordnet in die Kollagenstruktur der Prothese eingelagert.

Elektronenmikroskopisch: Der lichtmikroskopische Befund wird bestätigt. Es gibt stellenweise eine geschlossene Endothelschicht. Unter der Intima mit häufig angeschnittenen glatten Muskelzellen und einer darunterliegenden deutlichen Lamina elastica interna schließen sich nach außen typische Media-myozyten an, die in unregelmäßiger Folge von Lagern elastischer Fasern unterbrochen werden. Die Myozyten weisen neben vereinzelt größeren zytoplasmatischen Vakuolen die für sie typischen Ultrastrukturen mit ungewöhnlich reich verzweigten Zellelementen auf (Abb. 52).

In den sehr viel weniger häufigen Bereichen einer nicht erfolgten Wanddifferenzierung finden sich unter dem streckenweise noch kontinuierlichen Endothel große Ansammlungen korpuskulärer Blutelemente wie Erythrozyten, neutrophile Granulozyten und vorzugsweise Plättchen (Abb. 53).



Abb. 50: Hund Nr. 9
Prothesenbereich
vermehrtes Auftreten glatter Muskulatur
Giemsa, 64x

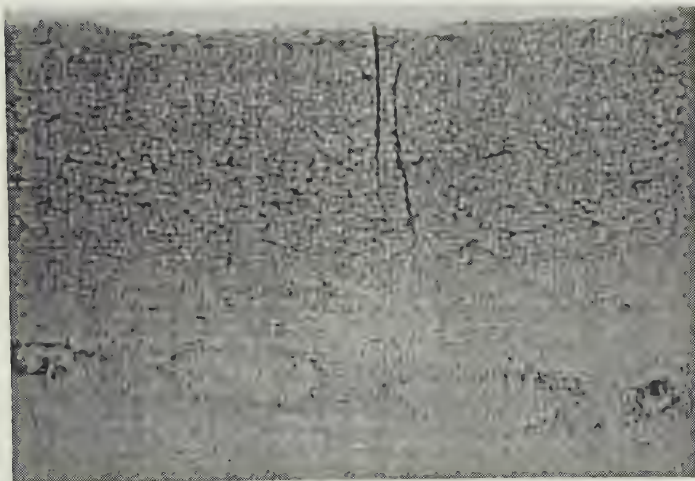


Abb. 51: Hund Nr. 9
Prothesenbereich
Adventitia mit zahlreichen Vasa vasorum
Giemsa, 64x



Abb. 52: Hund Nr. 9

Übersichtsaufnahme von Intima und innersten Media-schichten der Aortenprothese. Dem lückenlosen Endothel folgt eine fast geschlossene Lage elastischen Materials (►), dem sich nach außen typische Media-myozyten anschließen. Die Mediazellen (M) sind ultrastrukturell unauffällig und gehören ausnahmslos zum sogenannten "kontraktilen", d. h. metabolisch nicht sonderlich aktiven Typ. Auch das kollagene Fibrillenmaterial der Media ist unauffällig, vor allem fehlen pathologische Einschlüsse wie Matrix-Vesikel o. ä., die häufig bei Atherosklerose auftreten.

L = Lumen; TEM 2.300x



Abb. 53: Hund Nr. 9

Gelegentlich vorkommende Endotheldefekte führen zur Ansammlung von Thrombozyten (T) sowie zur Invasion von Erythro (E)- und polymorphkernigen Granulozyten (G) in die Subintima, die entsprechend verbreitert wird.

L = Lumen; TEM 2.000x

3.3.1.10. Hund Nr. 10, weiblich, Gewicht 25 kg,
Prothesenimplantation am 26.2.1981

3.3.1.10.1. Angiographie

Eine erste Angiographie der Aorta abdominalis wird am 13.5.1986 vorgenommen. Die Prothese ist durchgängig. Sie ist ein wenig zur Seite verschoben, in sich aber geradlinig. An der proximalen Anastomose entspringt auf jeder Seite je ein recht großkalibriges Gefäß (Abb. 54).

3.3.1.10.2. Biochemische Untersuchung

Prostazyklinbestimmung der Aorta thoracalis und der Aorta abdominalis am 14.5.1986. Die Tabelle 8 zeigt die Prostazyklinsynthese der Aorta thoracalis in den Inkubationskammern 3, 4 und 5 und der Aorta abdominalis in den Inkubationskammern 7, 8, 9, 10, 11, 12 bei den Pipettierschritten 0, a, b, c, d, e unstimuliert (0), mit AA stimuliert (+) und mit Indometacin gehemmt (-). Prothesenabschnitte liegen in den Inkubationskammern 10 und 11. Die proximale Naht liegt in der Kammer 9, die distale Naht in Inkubationskammer 12. Bei der Aorta thoracalis liegen die Werte der unstimulierten Zellen im Bereich von 1,6 bis 19,3 pg/250 μ l/mm²/2 min. Die Werte der durch Indometacin gehemmten Zellen liegen zwischen 0,8 und 5,6 pg/250 μ l/mm²/2 min. Die stimulierten Zellen zeigen Werte von 24,5 bis 92,5 pg/250 μ l/mm²/2 min. Die Prostazyklin-



Abb. 54: Hund Nr. 10
Angiographie vom 13.5.1986
Durchgängige Prothese zur Seite
verschoben, aber geradlinig.
An der proximalen Anastomose
entspringt beidseits ein groß-
kalibriges Gefäß

Tab. 8: Hund Nr. 10

Vergleich der Prostazyklinwerte in den Inkubationskammern 3-5 (Aorta thoracalis) und 7-12 (Aorta abdominalis) bei den Pipettierschritten 0 und a-e mit der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/\text{min}$. Prothesenabschnitte bei 10 und 11.

	3	4	5	7	8	9	10	11	12
o	19,3	18,7	11,7	13,0	13,5	9,26	2,73	4,56	39,8
a	5,6	92,6	3,56	6,0	5,7	6,5	1,02	2,21	28,8
b	3,51	75,7	2,21	5,3	3,31	5,4	0,97	1,62	18,7
c	2,03	35,1	2,58	7,0	13,6	13,8	1,61	3,25	30,5
d	1,41	26,1	1,97	11,8	14,3	12,3	2,42	5,9	30,2
e	0,76	24,4	1,60	7,6	14,4	12,3	2,01	4,08	25,7

Prostazyklinsynthese

Hund 10

— Stimuliert
- - - Unstimuliert

$\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/\text{min}$

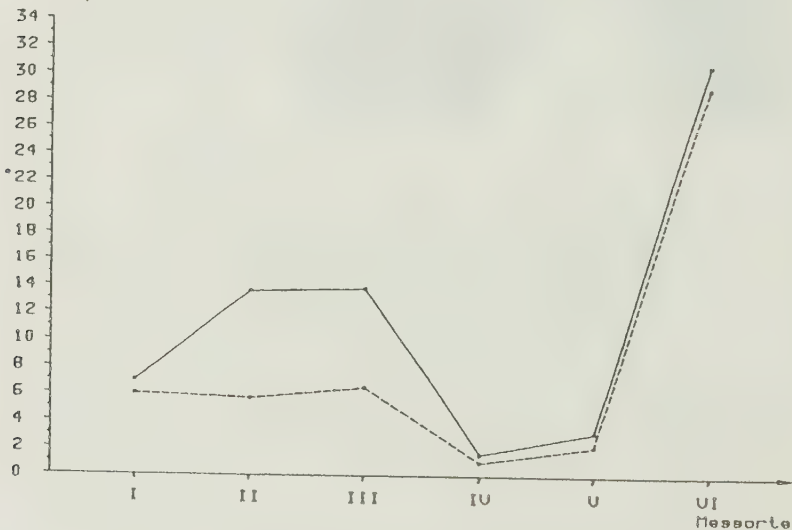


Abb. 55: Die Messorte I-VI entsprechen den Inkubationskammern 7-12 bei den Pipettierschritten a und c.

werte der unstimulierten Zellen der Aorta abdominalis in Abschnitten außerhalb der Nahtstellen und der Prothese in Inkubationskammer 7 und 8 liegen im Bereich von 3,3 und 13,5 pg/250 μ l/mm²/2 min. Die Werte der mit AA stimulierten Zellen in den gleichen Bereichen schwanken zwischen 7,0 und 14,4 pg/250 μ l/mm²/2 min. Die Prostazyklinwerte der unstimulierten Zellen der Aorta abdominalis auf der proximalen Naht liegen zwischen 5,4 und 9,3 pg/250 μ l/mm²/2 min, die der stimulierten Zellen zwischen 12,3 und 13,8 pg/250 μ l/mm²/2 min.

Auf der distalen Naht liegt der Wertebereich der unstimulierten Zellen zwischen 18,7 und 39,8 pg/250 μ l/mm²/2 min, der der mit AA stimulierten Zellen zwischen 25,7 und 30,5 pg/250 μ l/mm²/2 min.

Der Bereich der Prothese zeigt bei den unstimulierten Zellen Werte von 1,0 bis 4,6 pg/250 μ l/mm²/2 min und bei den mit AA stimulierten Zellen von 1,6 bis 5,9 pg/250 μ l/mm²/2 min.

Die Kurven in Abb. 55 zeigen die Prostazyklinsynthese der Aorta abdominalis in den Inkubationskammern 7, 8, 9, 10, 11 und 12, entsprechend den Meßorten I, II, III, IV, V und VI bei Pipettierschritt a und c. Die proximale Nahtstelle liegt bei III, die distale Naht bei VI. Die Meßorte IV und V zeigen die Prostazyklinsynthesewerte der Prothese.

Die Werte ohne Stimulation der Zellen bei den Meßorten I, II und III betragen 6,0, 5,7 und 6,5 pg/250 μ l/mm²/2 min, die mit Stimulation bewegen sich zwischen 7 und 13,8 pg/250 μ l/mm²/2 min. Bei Meßort VI steigen die Werte der unstimulierten und stimulierten Zellen auf 28,8 und 30,5 pg/250 μ l/mm²/2 min, wobei der Wert der unstimulierten Zellen der niedrige ist. Die Meßorte IV und V, die der Prothese entsprechen,

weisen die niedrigsten Werte auf. Bei den unstimulierten Zellen liegen sie zwischen 1,0 und 2,2 pg/250 μ l/mm²/2 min, bei den stimulierten Zellen betragen sie 1,6 und 3,3 pg/250 μ l/mm²/2 min.

3.3.1.10.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: Die Prothese ist durchgängig bei nahezu gleichbleibendem Durchmesser. Er entspricht dem der Aorta. Vor der proximalen Anastomose gehen größere Gefäße ab.

Lichtmikroskopisch: Lumenseitig wölben sich einzelne Zellkerne vor. Im mittleren Prothesenbereich finden sich einige thrombotische Auflagerungen. In die Media der Prothese sind zahlreiche Zellen eingelagert. Die Adventitia ist größtenteils mit Kollagenfasern durchsetzt. Allerdings ist nirgends ein der Gefäßwand ähnlicher Aufbau vorhanden (Abb. 56 und 57).

Rasterelektronenmikroskopisch: Im mittleren Prothesenbereich ist die Gefäßoberfläche lückenhaft mit Endothelzellverbänden bedeckt (Abb. 58).

3.3.1.11. Hund Nr. 11, männlich, Gewicht 25 kg
Prothesenimplantation am 22.1.1981

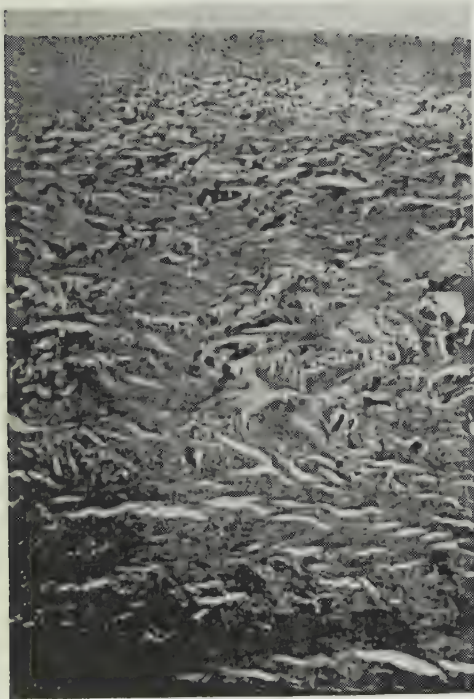


Abb. 56:



Abb. 57:

Abb. 56: Hund Nr. 10
Mittlerer Prothesenbereich
Neugebildete Kollagenfasern durchziehen die
Prothesenwand.
EvG, 50x

Abb. 57: Hund Nr. 10
Distaler Prothesenbereich
Lumenseitig ist eine dicke zellarme Bindegewe-
bsschicht aufgelagert.
EvG, 50x



Abb. 58: Hund Nr. 10
Prothesenbereich
Lückenhafter Endothelzellverband
REM, 600x

3.3.1.11.1. Angiographie

Eine Angiographie der Aorta abdominalis wird am 15.4.1986 vorgenommen. Die Prothese ist durchgängig. An der proximalen Anastomose besteht eine Einschnürung, die Prothese ist insgesamt etwas dünner als die Aorta.

3.3.1.11.2. Biochemische Untersuchung

Bestimmung der Prostazyklinsynthese der Aorta abdominalis am 17.4.1986. Die Tabelle 9 zeigt die Prostazyklinsynthese der Aorta abdominalis in den Inkubationskammern 7, 8, 9, 10, 11, 12 bei den Pipettierschritten 0, a, b, c, d, e unstimuliert (0) und mit AA stimuliert (+). Prothesenabschnitte liegen in den Inkubationskammern 9, 10 und 11. Die proximale Naht liegt in Kammer 8, die distale Naht in Inkubationskammer 12. Die unstimulierten Zellen in Abschnitten außerhalb der Nahtstellen und der Prothese zeigen Werte von 9,3 bis 15,1 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min, die stimulierten Zellen von 3,9 bis 10,6 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min.

Die Prostazyklinwerte der unstimulierten Zellen auf der proximalen Naht liegen zwischen 3,7 und 8,8 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min, die der stimulierten Zellen zwischen 6,2 und 8,3 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min.

Auf der distalen Naht in Inkubationskammer 12 liegt der Wertebereich der unstimulierten Zellen zwischen 9,4 und 17,4 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min, die stimulierten Zellen weisen Werte auf von 4,9 bis 11,2 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min. Der Bereich der Prothese zeigt bei den unstimulierten Zellen Werte von 1,3 bis

Tab. 9: Hund Nr. 11

Vergleich der Prostazyklinwerte in den Inkubationskammern 7-12 (Aorta abdominalis) bei den Pipettierschritten 0 und a-e mit der Einheit $\text{pg}/250\mu\text{l}/\text{mm}^2/2\text{min}$. Prothesenabschnitte bei 9-11.

	7	8	9	10	11	12
a	15,1	8,8	2,53	1,63	2,86	17,4
b	10,0	4,87	2,16	1,24	1,46	8,6
c	9,3	3,7	1,29	0,86	1,49	9,4
d	10,6	8,3	4,9	4,06	2,03	7,2
e	6,1	7,5	4,4	5,0	4,42	11,2
e	3,9	6,2	2,89	2,08	1,74	4,9

Prostazyklinsynthese

Hund 11

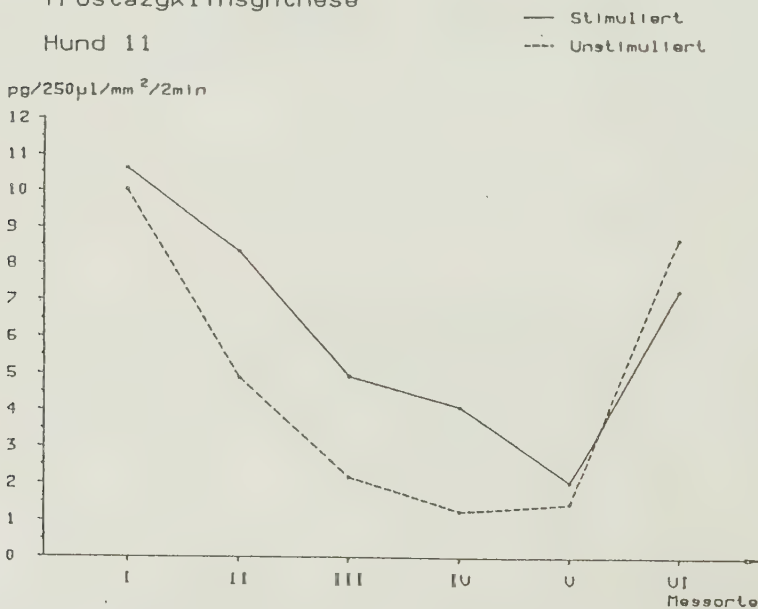


Abb. 59: Die Meßorte I-VI entsprechen den Inkubationskammern 7-12 bei den Pipettierschritten a und c.

2,9 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min und bei den mit AA stimulierten von 1,7 bis 5,0 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min.

Die Kurven in Abb. 59 zeigen die Prostazyklinsynthese der Aorta abdominalis in den Inkubationskammern 7, 8, 9, 10, 11, 12 entsprechend den Meßorten I, II, III, IV, V, VI bei Pipettierschritt a und c. Die proximale Nahtstelle liegt bei II, die distale Naht bei VI. Die Meßorte III, IV und V zeigen die Prostazyklinsynthesewerte der Prothese.

Die Werte ohne Stimulation der Zellen bei den Meßorten I und II betragen 10 und 5 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min, mit Stimulation der Zellen 10,5 und 8,5 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min. Beim Meßort VI liegen die Werte auch in diesem Bereich, bei den unstimulierten Zellen 9 und bei den stimulierten 8 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min.

Die Meßorte III, IV und V, die der Prothese entsprechen, weisen die niedrigsten Werte auf. Bei den unstimulierten Zellen liegen sie zwischen 1,5 und 2,5 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min, bei den stimulierten Zellen zwischen 3,5 und 5 pg/250 $\mu\text{l}/\text{mm}^2/2$ min.

3.3.1.11.3. Morphologische Untersuchung

Makroskopisch: Die Prothese ist gut durchströmt. Kollateralen sind nicht feststellbar. Nach einer leichten Einschnürung an der proximalen Anastomose bleibt der Gefäßdurchmesser im Prothesenbereich etwas geringer als in der Aorta.

Lichtmikroskopisch: Die Wand im Prothesenbereich ist in unterschiedlichem Ausmaß dünner als die Aorta.

An mehreren Stellen sind Reste der Prothesenstrukturen zu erken-

nen. Diese sind mit geordneten und ungerichteten Kollagenfasern, polygonalen und chondroiden Zellen durchsetzt. Zum Lumen hin liegen abwechselnd viele Zellkerne. Ein gefäßähnlicher Wandaufbau kann jedoch nirgends gefunden werden (Abb. 60).

Rasterelektronenmikroskopisch: Auf der gewellten Gefäßoberfläche sind im Prothesenbereich Abschnitte ohne deutliche Zellstrukturen zu finden. Daneben sieht man Bereiche mit Endothelzellen, Erythrozyten und Fibrinfäden (Abb. 61 und 62).

3.3.1.12. Hund Nr. 12, männlich

Dieser Hund ist während des Versuchszeitraums, bevor eine Angiographie durchgeführt werden kann, entlaufen.

3.3.1.13. Hund Nr. 13, weiblich

Prothesenimplantation am 30.11.1978

3.3.1.13.1. Angiographie

Eine Angiographie wird am 16.12.1980, zwei Jahre nach Implantation durchgeführt.

Die Prothese ist s-förmig elongiert und offen.

Von diesem Hund liegt nur die Angiographie vor, weitere Un-

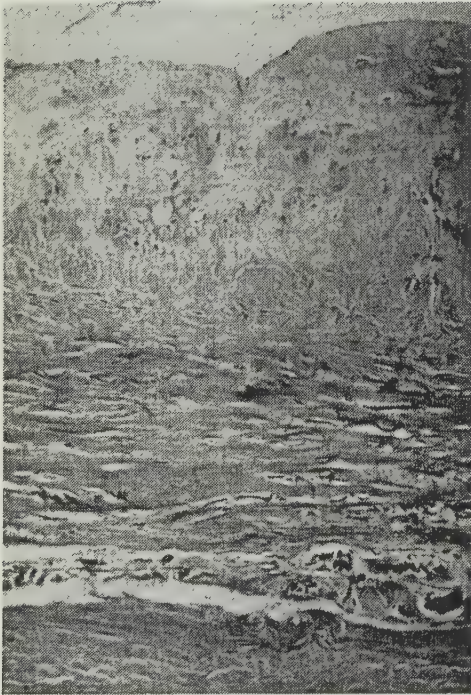


Abb. 60: Hund Nr. 11
Proximaler Prothesenbereich
wenige polygonale Zellen,
unregelmäßige neugebildete Kollagenfasern
EvG, 50x



Abb. 61: Hund Nr. 11
Prothesenbereich mit Endothelzellen,
Erythrozyten und Fibrinfäden
REM, 1200x



Abb. 62: Hund Nr. 11
Prothesenbereich ohne deutliche Zellstrukturen
REM, 2400x

tersuchungen können nicht vorgenommen werden.

Der Hund verstarb 3 Jahre p. op. Es wurde keine Sektion vorgenommen.

3.3.1.14. Hund Nr. 14, männlich
Prothesenimplantation am 12.2.1981

3.3.1.14.1. Angiographie

Eine Angiographie wird am 16.9.1981, sieben Monate nach der Implantation vorgenommen. Die Prothese ist verschlossen. Es zeigt sich eine kollaterale Zirkulation.

Von diesem Hund liegt nur die Angiographie vor. Weitere Untersuchungen können nicht vorgenommen werden.

Der Hund verstarb 2 Jahre p. op. Es wurde keine Sektion vorgenommen.

3.3.1.15. Hund Nr. 15, weiblich
Prothesenimplantation am 22.1.1981

3.3.1.15.1. Angiographie

Eine Angiographie wird am 9.9.1981, acht Monate nach Implantation vorgenommen. Die Prothese ist stark stenosiert, nur

Katheter durchgängig mit kollateraler Zirkulation.

Von diesem Hund liegt nur eine Angiographie vor. Weitere Untersuchungen können nicht vorgenommen werden.

Der Hund ist während des Versuchszeitraums entlaufen.

3.3.2. Gesamtübersicht der Ergebnisse

Das klinische Verhalten der Hunde vor der Operation ist unabhängig vom Zustand der implantierten Gefäßprothesen vollkommen normal.

3.3.2.1. Zusammenfassung der Angiographiebefunde

Es liegen sechs frühere Angiographien vor.

Hund	4	8 Mon.	p. op.	offen
Hund	7	8 Mon.	p. op.	offen
Hund	9	5 Mon.	p. op.	offen
Hund	13	2 Jahre	p. op.	offen
Hund	14	7 Mon.	p. op.	verschlossen
Hund	15	7 Mon.	p. op.	fast verschlossen

Es liegen neun aktuelle Angiographien vor.

Hund	3	1986	ohne Prothese
Hund	4	1986	verschlossen
Hund	5	1986	verschlossen
Hund	6	1986	verschlossen
Hund	7	1986	verschlossen
Hund	8	1986	verschlossen
Hund	9	1986	offen
Hund	10	1986	offen
Hund	11	1986	offen

3.3.2.2. Zusammenfassung der biochemischen Ergebnisse

Prostazyklinbestimmungen der Aorta thoracalis werden durchgeführt bei:

3 Kontrollhunden (Hund Nr. 1, 2, 3)

4 operierten Hunden (Hund Nr. 4, 5, 6, 10)

Prostazyklinbestimmungen der Aorta abdominalis werden durchgeführt bei:

1 Kontrollhund (Hund Nr. 3)

2 operierten Hunden (Hund Nr. 10 und 11)

Die Bestimmung der Prostazyklinbiosynthese in den entsprechenden Inkubationskammern und bei den entsprechenden Pipettierschritten der Aorta thoracalis bei den Hunden Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 10 erbringt für nicht stimulierte Zellen (0), stimu-

lierte Zellen (+) und gehemmte Zellen (-) folgende Wertebereiche:

Hund 1	(0): 12,2	-	60,9	pg/250 μ l/mm ² /2 min	
	(+): 16,2	-	69,0	"	
Hund 2	(0): 14,9	-	26,6	"	
	(+): 81,2	-	101,0	"	
Hund 3	(0): 1,5	-	5,4	"	
	(+): 19,7	-	53,6	"	
	(-): 1,4			"	
Hund 4	(0): 2,4	-	20,0	"	
	(+): 12,7	-	35,7	"	
	(-): 1,0	-	4,9	"	
Hund 5	(0): 2,4	-	3,9	"	
	(+): 34,4	-	58,5	"	
Hund 6	(0): 2,0	-	5,8	"	
	(+): 18,8	-	42,5	"	
Hund 10	(0): 1,6	-	19,3	"	
	(+): 24,5	-	92,6	"	
	(-): 0,8	-	5,6	"	

Die Bestimmung der Prostazyklinbiosynthese der Aorta abdominalis in den entsprechenden Inkubationskammern und bei den entsprechenden Pipettierschritten bei Hund Nr. 3, ergibt für nicht stimulierte Zellen (0) und für stimulierte Zellen (+) folgende Wertebereiche:

Hund 3	(0): 11,2	-	31,7	pg/250 μ l/mm ² /2 min	
	(+): 57,8	-	128,3	"	

Die Bestimmung der Prostazyklinbiosynthese der Aorta abdominalis in den entsprechenden Inkubationskammern und bei den entsprechenden Pipettierschritten bei den operierten Hunden

Nr. 10 und 11 zeigt für nichtstimulierte Zellen (0) und stimulierte Zellen (+) in den verschiedenen Gefäß- und Prothesenabschnitten folgende Wertebereiche:

Hund Nr. 10	vor der prox. Naht	(0): 3,3 - 13,5	pg/250 μ l/mm ² /2 min	
- " -		(+): 7,0 - 14,4		"
	auf der prox. Naht	(0): 5,4 - 9,3		"
- " -		(+): 12,3 - 13,8		"
	auf der dist. Naht	(0): 18,7 - 39,8		"
- " -		(+): 25,7 - 30,5		"
	Prothese	(0): 1,0 - 4,6		"
		(+): 1,6 - 5,9		"
Hund Nr. 11	vor der prox. Naht	(0): 9,3 - 15,1		"
- " -		(+): 3,9 - 10,6		"
	auf der prox. Naht	(0): 3,7 - 8,8		"
- " -		(+): 6,2 - 8,3		"
	auf der dist. Naht	(0): 9,4 - 17,4		"
- " -		(+): 4,9 - 11,2		"
	Prothese	(0): 1,3 - 2,9		"
		(+): 1,7 - 5,0		"

3.3.2.3. Zusammenfassung der morphologischen Ergebnisse

Lichtmikroskopische Untersuchungen werden bei drei Hunden mit offenen Prothesen (Hund Nr. 9, 10, 11), bei fünf Hunden mit verschlossenen Prothesen (Hund Nr. 4, 5, 6, 7, 8) und bei zwei Kontrollhunden durchgeführt.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen werden bei einem Hund mit offener Prothese (Nr. 9) und bei einem Hund mit verschlossener Prothese (Nr. 7) vorgenommen.

Zwei offene Prothesen werden rasterelektronenmikroskopisch untersucht.

Bei keinem der Hunde werden pathologische Prozesse wie Abszeß, Nekrose, Infektion oder Aneurysma gefunden.

Von acht lichtmikroskopisch untersuchten Prothesen sind drei durchgängig.

Von diesen ist die Prothese des Hundes Nr. 9 sehr gut durchgebaut. Allerdings ist dies nicht einheitlich der Fall. Es finden sich auch weniger gut organisierte Abschnitte. Bei diesem Hund sind Prothesenstrukturen nicht mehr zu erkennen.

Die beiden anderen Präparate der offenen Implantate lassen noch Prothesenstrukturen erkennen und zeigen keinen gefäßwandähnlichen Aufbau.

Bei vier verschlossenen Prothesen lassen sich Thromben und Kalkeinlagerungen feststellen. Die Prothesen sind mehr oder weniger zellfrei.

Die Prothese des Hundes Nr. 5 hat zwar auch Kalkeinlagerungen, aber eine gut ausgebildete Media. Reste von Prothesenstruktur sind nicht zu sehen.

4. Diskussion

Der Wert der angiographisch-röntgenologischen Untersuchung liegt in der eindeutigen Aussagemöglichkeit über den Durchfluß eines Gefäßes.

Ist ein Gefäß verschlossen, stellen sich mehr oder weniger deutliche Kollateralen dar.

Anomalitäten im Verlauf, in der Lage, in der Form, Stenosisierungen, Aneurysmen lassen auf die operative Technik bei der Implantation und das funktionelle Einwachsen einer Prothese schließen.

Für Aussagen über die Funktionsfähigkeit eindeutig offener Prothesen müssen andere Methoden hinzugezogen werden. Bei den Hunden Nr. 4, 7 und 9 liegen 1981 gemachte Röntgenaufnahmen und 1986 entstandene vor. Im Vergleich der Bilder ist deutlich zu sehen, daß aus einer aneurysmatisch veränderten Prothese eine verschlossene Prothese geworden ist - Hund Nr. 7 - (Abb. 36 und 37).

Bei Hund Nr. 9 zeigen beide Röntgenbilder sich ähnelnde Befunde einer offenen Prothese. Die Prothese dieses Hundes hat über fünf Jahre das beste Ergebnis. Das Implantat des Hundes Nr. 4 war offen und ist 1986 verschlossen.

Die zur PGI_2 -Bestimmung verwendete Inkubationsvorrichtung entspricht im Prinzip der von Eldor et al. (26) verwendeten. Ein Unterschied besteht in der Anzahl der Inkubationskammern und in deren Ausmaßen. Gegenüber herkömmlichen Methoden, bei denen Gefäße ausgestanzt oder in Streifen geschnitten werden (14, 72), hat die in vorliegender Arbeit verwendete Technik folgende Vorteile:

Die Prostazyklinaktivität wird direkt an der inneren Gefäß-

oberfläche gemessen. Von glatten Muskelzellen am Schnitttrand der Proben produziertes Prostazyklin wird nicht mitgemessen und eine mögliche Stimulation der Prostazyklinsynthese durch die mechanische Verletzung beim Stanzen oder Schneiden wird vermieden.

Probleme können beim Einspannen des Gefäßes auftreten. So wird bei Hund Nr. 1 die Aorta thoracalis verwendet, da die Aorta abdominalis zu klein ist und nicht in die Inkubationsvorrichtung eingespannt werden kann. Ebenfalls aus technischen Gründen werden in manchen Fällen statt Doppelbestimmungen Einzelbestimmungen durchgeführt und Gefäß- und Prothesenabschnitte nicht immer einheitlich unter den gleichen Inkubationskammern eingespannt. Aus diesem Grunde unterscheiden sich auch die Inkubationskammern von den Meßorten in Abschnitt 3.3.1.

Bei den Hunden Nr. 10 und 11 sind die Prothesen ohne ein sich an die distale Naht anschließendes Normalgefäßstück gemessen worden, da bei der Operation die distale Naht direkt an die Trifurkation gelegt worden ist. Ferner ist bei der Prothese des Hundes Nr. 10 der Boden einer von zwei Inkubationskammern bei 7 und 8 nicht vollständig mit der Gefäßinnenschicht ausgefüllt und die Naht liegt nicht in allen Fällen in der Mitte der Inkubationskammer.

Diese Tatsache und eine individuelle Streuung der einzelnen Meßwerte mögen der Grund dafür sein, daß in manchen Fällen die Werte der unstimulierten Zellen und die der stimulierten nahe beieinander liegen (siehe 3.3.1.1.2.) oder daß die Werte der unstimulierten Zellen höher liegen als die der stimulierten (siehe 3.3.1.11.2.).

Die Prostazyklinsynthese wird bei unstimulierten, mit Arachi-

donsäure stimulierten und mit Indometacin gehemmten Zellen durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.4.3.2.).

Durch den Vergleich dieser Werte sind Rückschlüsse auf die Vitalität der Zellen möglich. So liegt bei der Aorta thoracalis des Hundes Nr. 4 der Mittelwert der Prostazyklinsynthese der gehemmten Zellen bei $3,0 \text{ pg}/250 \text{ }\mu\text{l}/\text{mm}^2/2 \text{ min}$, bei den unstimulierten Zellen beträgt er das Vierfache und bei den stimulierten Zellen das Achtfache.

Die Werte fallen vom Pipettierschritt 0 bis zum Pipettierschritt e kontinuierlich ab, was durch eine Erschöpfung des Enzymapparates zu erklären ist.

Der in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung von 6-Keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ angewandte Radioimmunassay erfüllt weitgehend die bei der Analyse verschiedener Proben zu fordernden Kriterien einer guten Spezifität, einer ausreichenden Empfindlichkeit sowie Genauigkeit und Präzision (73).

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen sollen zeigen, inwieweit der histologische Aufbau der Arterienimplantate, insbesondere der Tunica intima, dem zu ersetzenden Gefäßabschnitt entspricht.

Da die verwendeten Untersuchungstechniken die Funktion der Prothese unter verschiedenen Aspekten erfassen, ergibt ihre Kombination ein hinreichendes Bild der pathologischen Situation des Gefäßes nach Prothesenimplantation.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß nach einer fünfjährigen Verweildauer von acht implantierten Solcograft P Pro-

thesen drei durchgängig (37,5 %) und fünf verschlossenen (62,5 %) sind.

Von drei weiteren Implantaten, nur durch frühere Angiographien belegt, ist eines durchgängig, eines fast und das dritte ganz verschlossen.

Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Somogyi et al. (89), wonach Verschlüsse selten zu beobachten sind. Der Beobachtungszeitraum beträgt hier allerdings nur 100 Tage.

Geroulanos et al. (33) ermitteln nach sechs Wochen eine Verschlußrate für Solcograft von 66 % und für Solcograft P von immerhin noch 39 %.

Aufgrund der Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen läßt sich bei zwei untersuchten offenen Prothesen (Hund Nr. 10 und 11) ein eindeutiges Absinken der Prostazyklinsyntheserate feststellen. Der Vergleich der Aorta abdominalis von Hund Nr. 3 mit der offenen Prothese von Hund Nr. 10 verdeutlicht dies am besten. Die stimulierten Zellen der Aorta abdominalis des Kontrollhundes Nr. 3 synthetisieren mit durchschnittlich $91,6 \text{ pg}/250 \text{ } \mu\text{l}/\text{mm}^2/2 \text{ min}$ das bis zu 30fache der Zellen der Protheseninnenschicht des Hundes Nr. 10. Auch die Prostazyklinsynthese der thorakalen Aorta der Hunde Nr. 1, 2, 4, 5, 6 bestätigt diesen Befund, wenn auch nicht in diesem extremen Ausmaß. Die Prostazyklinsyntheseleistung der Aorta thoracalis und abdominalis des Kaninchens sind nach Eldor et al. (26) vergleichbar.

Die biochemischen Untersuchungsergebnisse werden durch die histologischen Befunde bestätigt.

Im Bereich der Prothesen sind lumenseitig nur vereinzelte Zellkerne licht- und rasterelektronenmikroskopisch feststellbar. Es ist kein gefäßwandähnlicher Aufbau vorhanden.

Dies steht im Widerspruch zu Ergebnissen rasterelektronenmikroskopischer Untersuchungen von Petropoulos et al. (96) im Jahre 1979, wonach beim Solcografit die Interponate nach drei Monaten vollständig mit Endothelzellen besiedelt sind. Auch Somogyi et al. (89) finden schon drei Monate nach Implantation eine Neointima mit ein- bis vielschichtigem Endothel, glatten Muskelzellen, Basalmembran und elastische und kollagene Fasern.

Erasmi et al. (27) beobachteten 1983 nach einer Implantationsdauer von 540 Tagen auf der Lumenseite weite Strecken von einer Neointima bedeckt mit ein- bis zweischichtigen Zellagen. Diesen Befunden entspricht die dritte untersuchte offene Prothese (Hund Nr. 9). Sie steht in krassem Gegensatz zu den offenen Prothesen der Hunde Nr. 10 und 11. Die Prothese ist so gut durchgebaut, daß sie sich stellenweise wie die normale Aorta abdominalis darstellt. Diese Befunde können licht- und elektronenmikroskopisch erhoben werden. Allerdings gibt es auch seltene Bereiche einer nicht erfolgten Wanddifferenzierung. Unter dem streckenweise kontinuierlichen Endothel sind Ansammlungen korpuskulärer Blutelemente zu finden, wobei in Folge der langen Liegedauer der Prothese nicht mehr zu entscheiden ist, ob es sich um endothelialisierte thrombotische Auflagerungen handelt, oder ob die korpuskulären Blutelemente sekundär in die Intima eingedrungen sind.

Bei den verschlossenen Prothesen ist anzunehmen, daß ein Teil früher offen gewesen ist und sich der Verschluß nachträglich eingestellt hat. So ist z. B. die Prothese von Hund Nr. 5 sehr gut organisiert und Prothesenstrukturen nicht mehr feststellbar. Im Gegensatz dazu steht Hund Nr. 8, dessen Prothese einen Frühverschluß vermuten läßt. An der Prothesenwand lassen sich keine Anzeichen eines Umbaues erkennen.

Die vorliegende Langzeituntersuchung, die mit den Langzeitbeobachtungen von Rosenberg et al. (78) und Urbanyi et al. (99) eine der längsten Gefäßprothesenuntersuchungen ist, zeigt, daß das Implantat Solcograft P die Anforderungen, die an eine Gefäßprothese gestellt werden müssen (siehe Abschnitt 2.1.1.) nicht alle erfüllt.

In Übereinstimmung mit Schlosser und Spillner (87), die die Vorzüge von Solcograft aufzeigen, bestehen die positiven Eigenschaften von Solcograft P in Gewebefreundlichkeit des Materials, seltenem Auftreten von Infektionen und guten Nahteigenschaften des Prothesengewebes. Die Aussage über eine geringe Thrombogenität von Solcograft kann durch vorliegende Untersuchungen in Bezug auf Solcograft P nicht bestätigt werden. Die Aussage von Schlosser und Spillner wird allerdings auch nur unter dem Vorbehalt gemacht, daß keine Spätergebnisse vorliegen.

Somogyi et al. (90) sind der Meinung, daß auftretende Komplikationen bei Solcograft hauptsächlich auf Thrombosen zurückzuführen sind. Bei späteren Untersuchungen von Solcograft P kommen sie zu dem Ergebnis, daß Thrombosen nicht häufiger als bei anderen Implantaten auftreten (89).

Geroulanos et al. (33) vergleichen Solcograft und Solcograft P und kommen zu dem Schluß, daß Solcograft P elastischer als andere Implantate ist, weniger Thrombogenität aufweist und daß es eine bessere Wandstabilität als Solcograft hat.

Aufgrund ungünstiger Spätergebnisse nach Verwendung von Solcograft-Prothesen wie Aneurysmen, Spätinfektionen und Prothesenverschluß empfehlen Urbanyi et al. (99) die Verwendung dieser Prothese in der arteriellen Strombahn zu vermeiden.

Die Ergebnisse von Erasmi et al. (27), die eine Durchgängigkeitsquote von 88,9 % und nach 90 Tagen auftretende auf nahttechnische Fehler zurückzuführende Thrombosen feststellen, können nach den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Schlosser (86) berichtet 1985 über Erfahrungen bei 25 Kranken mit der Solcograft P Prothese über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die Ergebnisse sind günstiger als mit Solcograft. Verschlüsse bleiben jedoch ein prothesenspezifisches Problem. Eine Rechtfertigung des Einsatzes dieser Prothese erscheint nur unter besonderer Indikation gegeben.

In der klinischen Erprobung der heterologen Rinderarterientransplantate werden nach ersten klinischen Untersuchungen durch Rosenberg et al. (79) in der Spätphase häufig Aneurysmen beobachtet. Die Ursache mag einerseits in der Verwendung von Rinderarterien liegen, andererseits mag die chemische Aufarbeitungsmethode den Ausschlag geben (siehe Abschnitt 2.1.3.). In ähnlicher Weise stellt sich die Situation bei den vorliegenden Untersuchungen in Bezug auf Solcograft P dar. An Stelle

der Aneurysmen besteht das Hauptproblem im Auftreten von Prothesenverschlüssen. Es könnte möglich sein, daß die Ursache hierfür in der Prothese selbst zu suchen ist, andererseits könnte das Verarbeitungsverfahren den Ausschlag geben. Die Prothese wird Kälbern am Schlachthof durch die Hände verschiedener Menschen nicht immer auf die schonendste Art und Weise entnommen. Die Kalbskarotiden als Teil von Individuen unterscheiden sich voneinander. Es wäre möglich, daß durch mangelhafte Standardisierung der Verfahrensweisen und durch die Tatsache der manuellen individuellen Bearbeitung Unterschiede in der Qualität der Prothese auftreten. Dies würde die unterschiedlichen histologischen Ergebnisse erklären, die eine sehr gute (Hund Nr. 9) und eine sehr schlechte Prothese (Hund Nr. 7) aufgezeigt haben. Die Prothese des Hundes Nr. 5 ist trotz eines guten histologischen Aufbaus durch einen Thrombus verschlossen. Es scheint als sei diese Prothese offen gewesen und habe sich in der Spätphase verschlossen. Möglicherweise sind Vorteile, die durch die Herstellung mit Ficin, Glutaraldehyd und Carbonsäure erlangt wurden, wie z. B. das Fehlen von antigenen Eigenschaften, gute Elastizität und Stabilität, durch den Nachteil dieser Thrombosenbildung in Form einer späteren chemischen Aufspaltung der Säureamidbindungen erkauft worden (siehe 2.1.3.2.).

Weksler et al. (106) bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden biochemischen Untersuchungen. Die Verletzung oder der Verlust von Endothelzellen in Gefäßabschnitten könnte eine Thrombose fördern, sowohl durch die Enthüllung subendotheler Schichten als auch durch die verminderte PGI_2 -Produktion. Damit würde der wichtigste Abwehrmechanismus des Gefäßes gegen Thrombose und Arteriosklerose in seiner Wirkung beeinträchtigt sein (20, 41, 64, 88).

Diese Tatsache könnte zu der Vermutung führen, daß die offenen Prothesen der Hunde Nr. 10 und Nr. 11 mit der nachgewiesenen Verminderung der PGI_2 -Synthese in der Zukunft eine Thrombosierung erfahren hätten.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte der Einsatz des untersuchten Heterografts neu überdacht werden. Obwohl das Transplantat Solcograft, wie andere auch, mit hohen Erwartungen und Berichten von hohen Durchgängigkeitsraten euphorisch eingeführt wurde, offenbaren spätere Auswertungen das Vorkommen von Aneurysmen, Dilatationen, Stenosen und häufigen Thrombosen (18). Die Entwicklung dieser Gefäßprothese sollte alle Forscher dazu führen, bei der Auswertung neuer Prothesen außerordentlich vorsichtig zu sein (4).

Für die experimentelle Erprobung von Prothesen-Modellen im Langzeitversuch, die als Ausgangspunkt den Einsatz bei kleinstmöglichen Tieren haben sollte, ist, vor allem im Hinblick auf die bestmögliche Übertragbarkeit auf die humanklinische Situation eine Prothese zu fordern, die sich dem zu ersetzenden Gefäßabschnitt funktionell am besten anpaßt und von Organismus toleriert wird.

5. Zusammenfassung

Bioprothesen, hergestellt aus der Arteria carotis communis des Kalbes (Solcograft P⁺), die klinisch gesunden Hunden vor fünf bis acht Jahren im Bereich der Aorta abdominalis eingesetzt worden sind, werden angiographisch-röntgenologisch, biochemisch und histologisch untersucht. Angiographisch-röntgenologisch wird die Durchgängigkeit der Implantate überprüft.

Die Prothesen werden entnommen und die Hunde anschließend euthanasiert. Von den durchgängigen Prothesen wird die Prostazyklinsynthese der Intima bestimmt. Proben von durchgängigen und verschlossenen Gefäßprothesen werden licht- und elektronenmikroskopisch ausgewertet. Von acht implantierten Prothesen sind drei (37,5%) durchgängig, fünf (62,5%) sind verschlossen. Die verschlossenen Prothesen weisen Thromben und Kalkeinlagerungen auf. Bei einem dieser Implantate sind keine Prothesenstrukturen zu sehen, die übrigen sind mehr oder weniger zellfrei. Von den drei offenen Prothesen ist eine sehr gut durchgebaut. Die beiden anderen lassen noch Prothesenstrukturen erkennen und zeigen keinen gefäßwandähnlichen Aufbau. Aufgrund der Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen läßt sich bei diesen Prothesen ein eindeutiges Absinken der Prostazyklinsyntheserate feststellen.

+) Hersteller: Solco AG, Basel, Schweiz

6. Summary

Long-term analyses of aortic vascular biografts in the dog with special consideration to the intimal synthesis of prostacyclin.

Biografts, prepared from the carotid artery of calves (Solcograft P⁺), that have been implanted to the area of the abdominal aorta of clinical healthy dogs, five to eight years ago, are now investigated by roentgenologic-angiography, biochemical and histological analysis. Patency of the implanted grafts is examined angiographic roentgenologically. The implants are taken out of the dogs, which are euthanised afterwards. In patent grafts the intimal synthesis of prostacyclin is analysed. Samples of vascular biografts - with open and with closed passage - are analysed by microscopic study. Three of eight implanted grafts are patent (37,5%), five of eight are occluded (62,5%). The occluded ones show thrombosis and calcinosis. Structures of prosthesis lack in one of the implants, the others are more or less free of cellular infiltrations. One of the three open grafts is completely organized. The other two show rests of the structure of the prosthesis, the organisation is not similar to the normal vessel wall. Biochemical analyses show a significant reduction of prostacyclin synthesis.

+) Producer: Solco AG, Basel, Switzerland

7. Literaturverzeichnis

1. Acharya, S. B., D. E. MacIntyre:
Platelet products and vascular PGI₂ production.
Prostaglandins Leukotrienes Med. 10, 73-81, 1983
2. Amgweerd, R., D. Sege:
Unsere ersten klinischen Erfahrungen mit chemisch
modifizierten Arterientransplantaten aus Rinder-
und Kalbs-Karotiden.
Schweiz. Med. Wochenschr. 105, 522-527, 1975
3. Anders, A., A. Thiede:
Der Wert formalinfixierter, allogener Venen für den
Gefäßersatzlangzeitversuch. Experimentelle Unter-
suchungen zur Frage immunologischer Reaktionen von
Rt-H-1-inkompatiblen Ratten-Spender-Empfänger-
Kombinationen.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. 163, 1976
4. Award, J. A., R. G. Guidoin:
The use of natural tissues in arterial protheses.
Aus: Biocompatibility of tissue analogs, Vol. II.
Herausgeber: D. F. Williams CRC Press Inc.,
Bocaraton, Florida, 1985
5. Baenziger, N. L., P. R. Becherer, P. W. Majerus:
Characterization of prostacyclin synthesis in
cultured human arterial smooth muscle cells, venous
endothelial cells and skin fibroblasts.
Cell. 16, 967-974, 1980
6. Bergström, S., H. Danielsson, B. Samuelsson:
The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from
arachidonic acid.
Biophys. Acta 90, 207-210, 1964

7. Boxer, L. A., J. M. Allen, M. Schmidt, M. Yoder, R. L. Baehner:
Inhibition of polymorphnuclear leukocyte adherence by prostacyclin.
J. Lab. Clin. Med. 95, 672-678, 1980
8. Brotherton, A. F. A., J. L. Hoak:
Prostacyclin biosynthesis is limited by deactivation of cyclooxygenase.
J. Clin. Invest. 72, 1255-1261, 1983
9. Caldwell, B. V., S. Burnstein, W. A. Brock, L. Speroff:
Radioimmunassay of the F prostaglandins.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 171-175, 1971
10. Callow, A. D.:
Current status of vascular grafts.
Surg. Clin North Am. 62, 501-506, 1982
11. Carrel, A.:
The surgery of blood vessels.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 18, 18-29, 1907
12. Carrel, A.:
Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs.
J. Amer. med. Ass. 51, 1662-1670, 1908
13. Carrel, A., C. C. Guthrie:
Uniterminal and bilateral venous transplantations.
Surg. Gynec. Obstet. 2, 266-275, 1906
14. Clyman, R. J., F. Mauray, M. A. Koerper, F. Wiemer, M. A. Heymann, A. M. Rudolph:
Formation of Prostazyklin (PGI_2) by the ductus arteriosus of fetal lambs at different stages of gestation.
Prostaglandins 16, 633-642, 1978

15. Coughlin, S. R., M. A. Moskowitz, B. R. Zetter, H. N. Antoniades, L. Levine:
Platelet-dependent stimulation of prostacyclin synthesis by platelet-derived growth factor.
Nature 288, 600-602, 1980
16. Czervionke, R. L., J. B. Smith, J. C. Hoak, G. L. Fry, D. L. Haycraft:
Use of a radioimmunoassay to study thrombin-induced release of PGI₂ from cultured endothelium.
Thromb. Res. 19, 781-786, 1979
17. Dale, W. A., M. R. Lewis:
Modified bovine heterografts for arterial replacement.
Annals of Surgery 169, 6, 927-943, 1969
18. Dale, W. A., M. R. Lewis:
Further experiences with bovine arterial grafts.
Surgery 8, 391-398, 1974
19. De Falco, R. J.:
Immunologic studies of untreated and chemically modified bovine carotid arteries.
J. Surg. Res. 10, 95-100, 1970
20. Dembinska-Kiec, A., T. Gryglewska, A. Zmuda, R. J. Gryglewski:
The generation of prostacyclin by arteries and by the coronary vascular bed is reduced in experimental atherosclerosis in rabbits.
Atherosclerosis 14, 1025-1043, 1977
21. Dembinska-Kiec, A., E. Kostka-Trabka, R. J. Gryglewski:
Effect of prostacyclin of fibrinolytic activity in patients with arteriosclerosis obliterans.
Thromb. Haemostas. 47, 190-196, 1982

22. Dillon, M. L., S. M. Scott, M. D. Vasquez,
R. W. Postlethwait, C. H. Dart:
Tissue response to an arterial substitute of bovine
origin.
Arch. Surg. 105, 577-581, 1972
23. Ditter, H.:
Untersuchungen zur Anwendung von Prostazyklin
unter experimentellen und klinischen Gesichtspunkten.
Habilitationsschrift, Giessen 1985
24. Dorp van, D. A., R. K. Beerthuis, D. H. Nugteren,
H. Vonkeman:
The biosynthesis of prostaglandins.
Biochem. Biophys. Acta 90, 204-207, 1964
25. Ehrmann, E. L., E. A. Jaffe:
Prostacyclin (PGI_2) inhibits the development in
human platelets of ADP and arachidonic acid-
induced shape change and procoagulant activity.
Prostaglandins 20, 1103-1116, 1980
26. Eldor, A., D. J. Falcone, D. P. Hajjar, C. R.
Minick, B. B. Weksler:
Recovery of prostacyclin production by de-endo-
thelialized rabbit aorta.
J. Clin. Invest. 67, 735-741, 1981
27. Erasmi, H., S. Horsch, J. Müller, H. P. Rohr,
H. Lichti, W. Fraefel:
Gefäßersatz bei kleinkalibrigen Arterien - eine
neue bovine Kollagenprothese.
Langenbecks Arch. Chir. 360, 97-107, 1983
28. Erhardt, W., R. Seiler, V. Riedl, G. Aschenbrenner,
G. Blümel:
Die Ultrakurz-Hypoanalgesie mit Alfentanil-Etomidat
beim Hund - Untersuchungen zu Kreislauf und Atmung.
BMTW 12, 98, 413-417, 1985

29. Euler von, U. S.:
Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz
des menschlichen Prostata- und Samenblasensekrets.
Klin. Wschr. 14, 1182-1183, 1935

30. Euler von, U. S.:
On the specific vaso-dilating and plain muscle
stimulating substances from accessory genital
glands in man and certain animals (prostaglandin
and vesiglandin).
J. Physiol. 88, 213-234, 1936

31. Fitzgerald, G. A. , L. A. Friedmann, J. Miyamori,
J. O'Grady, P. J. Lewis:
A double blind placebo controlled crossover study
of prostacyclin in man.
Life Sciences 25, 665-672, 1979

32. Fitzpatrick, F. A.:
Gas chromatography of prostaglandins.
Adv. Prostagl. Thrombox. Res. 5, 95-118, 1978

33. Geroulanos, S., U. von Meiss, P. Walter, G. Uhl-
schmid, M. Turina, A. Senning:
A new vascular prosthesis for small diameter vessel
replacement.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 28,
200-205, 1982

34. Gerrard, J. M., D. A. Peterson, J. G. White:
Calcium mobilization.
In: Gordon J. L. (ed), Platelets in Biology and
Pathology 2. Elsevier/North Holland Biomedical
Press, Amsterdam, 407-436, 1981

35. Goldblatt, M. W.:
Properties of human seminal plasma.
J. Physiol. 84, 208-218, 1935

36. Granström, E.:
Radioimmunoassay of prostaglandins.
Prostaglandins 15, 3-17, 1978
37. Granström, E., B. Samuelsson:
Quantitative measurement of prostaglandins
and thromboxanes: general considerations.
Adv. Prostagl. Thrombox. Res. 5, 1-14, 1978
38. Gross, R. E., A. H. Bill jr., E. C. Peirce:
Methods for preservation and transplantation
of arterial grafts: Observations on arterial
grafts in dogs. Report of transplantation of
preserved arterial grafts in nine human cases.
Surg. Gynec. Obstet. 88, 698-705, 1949
39. Gryglewski, R. J.:
Bioassay of prostacyclin and thromboxan A₂.
In: Berti, F., G. P. Velo (eds), The prosta-
glandin system. Endoperoxides, prostacyclin,
and thromboxanes.
Raven press, New York, 73-83, 1981
40. Gryglewski, R. J., S. Bunting, S. Moncada,
R. J. Flower, R. J. Vane:
Arterial walls are protected against deposition
of platelet thromb by a substance (prostaglan-
din x) which they make from prostaglandin
endoperoxides.
Prostaglandins 12, 685-693, 1976
41. Gryglewski, R. J., A. Dembinska-Kiec, A. Zmuda,
T. Gryglewska:
Prostacyclin and thromboxane A₂ biosynthesis
capacities of heart, arteries and platelets
at various stages of experimental atherosclerosis
in rabbits.
Atherosclerosis 31, 385-396, 1978

42. Hamberg, M., J. Svensson, B. Samuelsson:
Thromboxanes: a new group of biologically
active compounds derived from prostaglandin
endoperoxides.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72, 2994-2998, 1975

43. Harton, CH., F. Campbell, R. Connar, A. Smith,
K. Pickwell:
The use of the autogenous skin grafts to repair
arterial defects. An experimental study.
Surgery 39, 926-935, 1956

44. Hawiger, J., S. Parkinson, S. Timmons:
Prostacyclin inhibits mobilisation of fibrinogen
- binding sites on human ADP - and thrombin-
treated platelets.
Nature 283, 195-197, 1980

45. Higgs, G. A., E. A. Higgs, J. A. Salmon:
Prostacyclin in inflammation.
In: Vane J. R., S. Bergström (eds), Prostacyclin.
RavenPress, New York, 187-192, 1979

46. Hong, S. L.:
Effect of bradykinin and thrombin on prosta-
cyclin synthesis in endothelial cells from calf
and pig aorta and human umbilical cord vein.
Thromb. Res 18, 787-795, 1980

47. Hopkins N. K., R. R. Gorman:
Regulation of endothelial cell cyclic nucleotide
metabolism by prostacyclin.
J. Clin. Invest. 67, 540-546, 1981

48. Horton, E. W., C. J. Thompson:
Thin-layer chromatography and bioassay of prosta-
glandins in extracts of semen and tissues
of the male reproductive tract.
Brit. J. Pharmacol. Chemother 22, 183-188, 1964

49. Jaffe, B. M., J. W. Smith, W. T. Newton,
C. W. Parker:
Radioimmunoassays of prostaglandins.
Science 171, 494-496, 1971

50. Johnson, R. A., D. R. Morton, J. H. Kinner,
R. R. Gorman, J. C. McGuire, F. F. Sun,
N. Whittaker, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada,
J. R. Vane:
The chemical structure of prostaglandin x
(prostacyclin).
Prostaglandins 12, 915-928, 1976

51. Käser-Glanzmann, R., M. Jakobova, J. N. George,
E. F. Lüscher:
Stimulation of calcium uptake in platelet membrane
vesicles by adenosine 3', 5'- cyclic monophosphate
and protein kinase.
Biochem. Biophys. Acta 466, 429-440, 1977

52. Kaijser, L., B. Eklund, T. Joreteg:
Haemodynamic effects of PGE₁ and PGI₂ in man.
In: Wu K.K., E. C. Rossi (eds), Prostaglandins
in clinical medicine. Cardiovascular and
thrombotic disorders.
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago,
London, 123-132, 1982

53. Keshishan, J. M., N. P. Smyth, P. C. Adkins,
F. Camp, W. Z. Yahr:
Clinical experience with the modified bovine
arterial heterograft.
Ann. Surg. 172, 690-698, 1970

54. Keshishan, J. M. , N. P. Smyth, P. C. Adkins,
F. Camp, W. Z. Yahr, L. Hill:
Clinical experience with the modified bovine
arterial heterograft.
J. cardiovasc. Surg. (Torino) 12, 433-444, 1971

55. Kurzrock, R., C. C. Lieb:
Biochemical studies of human semen. II.
The action of semen on the human uterus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 28, 268-272, 1930

56. Levine, L., H. Van Vunakis:
Antigenic activity of prostaglandins.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 41, 1171-1177, 1970

57. Lewis, R. A., Austen K. F.:
The biologically active leukotrienes. Biosynthesis,
metabolism, receptors, functions and pharmacology.
J. Clin. Invest. 73, 889-897, 1984

58. Mac Intyre, D. E.:
Platelet prostaglandin receptors.
In: Gordon, J. L. (ed), Platelets in biology and
Pathology 2. Elsevier/North-Holland Biomedical
Press, Amsterdam, New York, Oxford, 211-247, 1981

59. Marquardt, K.-H., P. C. Maurer, H. Scherer:
Die Ultrastruktur der Neointima arterieller
Gefäßprothesen aus lyophilisierter menschlicher
Dura.
Res. exp. Med. 169, 243-251, 1977

60. Maurer, P., H. Scherer, H. Frost, G. Blümel:
Arterienprothesen aus menschlicher Dura.
Vasa, Bd. 2, Heft 1, 28-33, 1973

61. Moncada, S., S. H. Ferreira, J. R. Vane:
Bioassay of prostaglandins and biologically
active substances derived from arachidonic acid.
Adv. Prostagl. Thrombox. Res. 5, 211-236, 1978

62. Moncada, S., R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane:
A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin x) which prevents platelet aggregation. Prostaglandins 12, 715-737, 1976
63. Moncada, S., R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane:
An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 263, 663-665, 1976
64. Moncada, S., A. G. Herman, E. A. Higgs, J. R. Vane:
Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium. Thromb. Res. 11, 323-344, 1977
65. Moncada, S., J. R. Vane:
Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. Pharmacol. Res. 30, 293-331, 1979
66. Moncada, S., J. R. Vane:
The role of prostacyclin in vascular tissue. Fed. Proc. 38, 66-71, 1979
67. Nolan, R. D., G. J. Dusting, T. J. Martin:
Phospholipase inhibition and the mechanism of angiotensin-induced prostacyclin release from rat mesenteric vasculature. Biochem. Pharmacol. 30, 2121-2125, 1981
68. Nugteren, D. H., E. Hazelhof:
Isolation and properties of intermediates in prostaglandin biosynthesis. Biochem. Biophys. Acta 326, 448-461, 1973

69. Ody, C., C. Seillan, F. Russo-Marie:
6-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$, prostaglandins E_2 , F_2
and thromboxane B_2 production by endothelial cells,
smooth muscle cells and fibroblasts cultured from
piglet aorta.
Biochem. Biophys. Acta 712, 103-110, 1982

70. O'Grady, J., S. Warrington, M. J. Moti, S. Bunting,
R. Flower, A. S. A. Fowle, E. A. Higgs, S. Moncada:
Effects of intravenous infusion of prostacyclin
(PGI_2) in man.
Prostaglandins 19, 319-332, 1980

71. Ohlendorf, R., E. Perzborn, K. Schrör:
Prevention of infarction - induced decrease in
circulating platelet count by prostacyclin.
Thromb. Res. 19, 447-453, 1980

72. Pace-Asciak, C. R., M. C. Carrara, G. Rangaraj,
K. C. Nicolaou:
Enhanced formation of PGI_2 , a potent hypotensive
substance, by aortic rings and homogenates of the
spontaneously hypertensive rat.
Prostaglandins 15, 1005-1013, 1978

73. Peskar, B. A., H. Anhut, E. E. Kröner, B. M. Peskar:
Development, specificity and some applications of
radioimmunoassays for prostaglandins and related
compounds.
Adv. Pharmacol. Ther. 7, 275-286, 1976

74. Petropoulos, P., E. Schoelzel, V. Mirkovitch, R. Mosimann:
Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von auto-
loger Fascia lata und bovinem Xenograft als Arterien-
ersatz.
Helv. chir. Acta 46, 99-103, 1979

75. Romson, J. L., D. W. Haack, G. D. Abrams, B. R. Lucchesia:
Prevention of occlusive coronary artery thrombosis by
prostacyclin infusion in the dog.
Circulation 64, 906-914, 1981

76. Rosenberg, D. M. L., B. A. Glass, N. Rosenberg,
M. R. Lewis, W. A. Dale:
Experiences with modified bovine carotid arteries
in arterial surgery.
Surgery 68, 6, 1064-1073, 1970
77. Rosenberg, N.:
Arterial heterografts and their modifications.
In: Wesolowski, S. A., C. Dennis: Fundamentals
of vascular grafting.
Mc Graw-Hill, New York 1963
78. Rosenberg, N., H. Geoffrey, J. Henderson, J.W.
Bothwell, E. R. L. Gaughran:
Collagen arterial graft of bovine origin:
Seven year observations in the dog.
Surgery 67, 6, 951-956, 1970
79. Rosenberg, N., A. Martinez, P. N. Sawyer, S. A.
Wesolowski, R. W. Postlewait, M. L. Dillon:
Tanned collagen arterial prothesis of bovine
carotid origin in man.
Ann. Surg. 164, 247-256, 1966
80. Sako, Y.:
Prevention of dilatation in autogenous venous
and pericardial grafts in the thoracic aorta.
Surgery 30, 148-153, 1951
81. Sako, Y., H. W. Clatworthy, T. C. Chrisholm,
R. L. Varco:
Observations in the fate of pericardial and
fascial tissue transplanted into the thoracic
aorta.
Forum on fundamental surgical problems, Okt. 1950,
310-318, 1951
82. Salmon, J., D. Smith, R. Flower, S. Moncada,
J. R. Vane.
Further studies on the enzymatic conversion
of prostaglandin endoperoxide into prostacyclin
by porcine aortic microsomes.
Biochem. Biophys. Acta 523, 250-262, 1978

83. Samuelsson, B.:
The leukotrienes: an introduction.
In: Samuelsson, B., R. Paoletti (eds),
Leukotrienes and other lipoxygenase products.
Raven Press, New York, 1-17, 1982
84. Sandmann, W., K. Kremer:
Materialprobleme in der Gefäßchirurgie.
Chirurg. 54. Jg. Heft 7, 433-443, 1983
85. Schimmel, G., W. Vogell:
Methodensammlung der Elektronenmikroskopie.
Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1980
86. Schlosser, V.:
Chronische A V K der Ober- und Unterschenkelar-
terien: Operationstaktik und verschiedene Arten
des Gefäßersatzes: Bioprothesen.
Angio Archiv 10, 54, 1985
87. Schlosser, V., G. Spillner:
Heterologer Arterienersatz in der rekonstruktiven
Gefäßchirurgie.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 101, 1635-
1639, 1976
88. Sinzinger, H., W. Feigl, K. Silberbauer:
Prostacyclin generation in atherosclerotic arteries.
Lancet, 442-444, 1979
89. Somogyi, E., A. Nemes, P. Sotonyi, H. Lichti,
W. Fraefel:
Morphological experiences with a new bovine
carotis xenograft (Solcograft-P^R) in experimental
vascular surgery.
Acta Morphologica Acad. Sci. Hung. 30, 2, 199-
208, 1982
90. Somogyi, E., P. Sotonyi, A. Nemes, L. Soltesz:
Experimental observations regarding the appli-
cability of calf carotid xenograft in vascular
surgery.
J. Cardiovas. Surg. 21, 723-726, 1980

91. Sperling, M.:
Die Problematik des arteriellen Gefäßersatzes.
Med. Klin. 71, Nr. 39, 1587-1593, 1976
92. Sun, F. F., B. M. Taylor, J. C. McGuire, P. Y. K.
Wong, K. U. Malik, J. C. McGiff:
Metabolic disposition of prostacyclin.
In: Vane, J. R., S. Bergström (eds), Prostacyclin.
Raven Press, New York, 119-130, 1979
93. Szczeklik, A., M. Kopec, K. Sladek, J. Musial,
J. Chmielewska:
Prostacyclin in the fibrinolytic system in ischemic
vascular disease.
Thromb. Res. 29, 655-660, 1983
94. Szczeklik, J., A. Szczeklik, R. Nizankowski:
Hamodynamic effects of prostacyclin in man.
Adv. Prostagl. Thrombox. Res. 7, 769-775, 1980
95. Tarragno, A., R. Rydzik, N. A. Tarragno:
High performance liquid chromatography and UV
detection for the separation and quantitation
of prostaglandins.
Prostaglandins 21, 101-112, 1981
96. Tateson, J. E., S. Moncada, J. R. Vane:
Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP
concentrations in human platelets.
Prostaglandins 13, 389-397, 1977
97. Test, S. T., N. U. Bang:
Platelet-activating factor (1-O-alkyl-2-acetyl-
sn-glycerol-3-phosphorycholine) stimulates
prostacyclin synthesis by cultured human endo-
thelial cells.
Thromb. Haemostas. 46, 269-277, 1981
98. Ubatuba, F. B., S. Moncada, J. R. Vane:
The effect of prostacyclin (PGI₂) on platelet
behaviour. Thrombus formation in vivo and bleed-
ing time.
Thromb. Haemostas. 41, 425-435, 1979

99. Urbanyi, B., G. Spillner, V. Schlosser:
Spätergebnisse nach Verwendung heterologer
Gefäßprothesen (Solco-Prothesen).
Angio Archiv, 4, 47, 53, 1982
100. Vane, J. R.:
Adventures and excursions in bioassay - the
stepping stones to prostacyclin.
Postgrad. Med. J. 59, 743-758, 1983
101. Vesalius, A.:
Zit. n. J. E. Hoopers, E. R. Webb:
Arch. Surg. 88, 421-426, 1964
102. Vollmer, J.:
Neue Wege des auto- und alloplastischen Gefäß-
ersatzes im Tierversuch.
Langenbecks Arch. Chir. 295, 761-772, 1960
103. Voorhees, A. B., A. H. Jaretzki, A. H. Blackmore:
The use of tubes constructed from vinyon N
cloth in bridging arterial defects.
Amer. Surg. 135, 332-341, 1952
104. Walter, P.:
Zur Morphologie des bovinen Heterografts.
In: Walter, P., H. Schmitz (Hrsg.):
Der heterologe Gefäßersatz.
Editio Cantor, Aulendorf, 24-39, 1976
105. Weiss, H. J., V. T. Turitto:
Prostacyclin (prostaglandin I₂, PGI₂) inhibits
platelet adhesion and thrombus formation on
subendothelium.
Blood 53, 244-250, 1979
106. Weksler, B. B., C. W. Lee, E. A. Jaffe:
Stimulation of endothelial cell prostacyclin
production by thrombin, trypsin, and the
inophore A 23187.
J. Clin Invest. 62, 923-930, 1978

107. Weksler, B. B., A. J. Marcus, E. A. Jaffe:
Synthesis of prostaglandin I₂ (prostacyclin)
by cultured human and bovine endothelial cells.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 3922-3926, 1977
108. Whorton, A. R., S. L. Young, J. L. Data,
A. Barchowsky, R. S. Kent:
Mechanism of bradykinin-stimulated prostacyclin
synthesis in porcine aortic endothelial cells.
Biochem. Biophys. Acta 712, 79-87, 1982

8. Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Aorta
AA	Arachidonsäure
Abb.	Abbildung
E	Endothelzelle
G	Granulozyt
Hd.	Hund
KG	Körpergewicht
L	Lumen
M	Mediazelle
p. op.	post operationem
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RIA	Radioimmunassay
T	Thrombozyt
Tab.	Tabelle
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie

Danksagung

Zunächst gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Dr. G. Blümel für die Überlassung von Thema und Arbeitsplatz in seinem Institut und seine stets gewährte freundliche Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. D. Giesecke danke ich für die Übernahme der Arbeit and die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und seine jederzeit verständnisvolle Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Dr. F. Hammersen bedanke ich mich für die Durchführung der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen an seinem Institut und seine hilfreiche Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. D. Sege bedanken, der in den Jahren 1978 - 1981 die Operationen durchgeführt hat.

Bei Herrn Dr. A. Steger bedanke ich mich für die stets freundlich gewährte Hilfestellung bei der Durchführung der biochemischen Untersuchungen und der Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Dr. R. Ascherl danke ich für die Unterstützung bei der Entnahme der Prothesen.

Für die hilfreiche Unterstützung in histologischen Fragen und die freundliche Beratung bei der Auswertung der lichtmikroskopischen Ergebnisse danke ich Frau Dr. K. Geißdörfer.

Herrn Dr. P. Wendt danke ich für seine gewährte Hilfestellung und Beratung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. W. Erhardt. Seine wissenschaftlichen Anleitungen und seine immer entgegenkommende und freundliche Unterstützung ermöglichte das Erstellen dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. H. Lichti von der Firma Solco AG, Basel, Schweiz bedanke ich mich für die fachliche Beratung und Bereitstellung von Sachmitteln.

Großen Dank schulde ich allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere möchte ich mich bei Frau U. Puchta für ihre Hilfe bei den biochemischen Untersuchungen bedanken.

Lebenslauf

Name: Klaus Grote

geboren: 6.3.1949 in Lüdenscheid

verheiratet: seit 2.7.1975 mit Elfriede Grote,
geb. Butz

Eltern: Ingeborg Grote, geb. Nicklas
Walter Grote, verstorben 1967

Ausbildung: 1955-1960 Knappschule, Hagen
1960-1968 Fichte-Gymnasium, Hagen
Abschluß Unterprima
1968-1971 Kaufmännische Lehre bei
Dortmunder Union Brauerei, Dortmund
1972-1975 Münchenkolleg, München
Abschluß Abitur
1975-1978 Warten auf Studienplatz
dabei verschiedene berufliche Tätig-
keiten auf kaufmännischem Gebiet.
1978-1984 Studium der Veterinär-
medizin an der FU, Berlin und
Studium der Tiermedizin an der LMU,
München
1985 Beginn der vorliegenden Dis-
sertation.

